

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК**

Конорев М.Р., Гурин Н.Г., Курлюк О.В., Дорожкина О.П.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**ПОСОБИЕ
ДЛЯ СТУДЕНТОВ 6 КУРСА
ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА**

под редакцией д.м.н. М.Р. Конорева

Библиотека ВГМУ



**Рекомендовано Учебно-методическим объединением
Республики Беларусь по медицинскому образованию
по специальности высшего образования 1-79 80 10
«Фармакология, клиническая фармакология»
в качестве пособия для студентов высших учебных заведений**

Витебск, 2012

УДК 615.03(07)
ББК 52.81+73
К64

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
Республики Беларусь по медицинскому образованию
по специальности высшего образования 1-79 80 10
«Фармакология, клиническая фармакология»
в качестве пособия для студентов высших учебных заведений

Рецензенты:

*Пиманов С.И., заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ПК, доктор медицинских наук, профессор,
Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский
университет»*

*Захаренко А.Г., заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, кандидат медицинских наук,
доцент, Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного
образования»*

Конорев, М.Р.

К64 Клиническая фармакология: пособие для студентов 6 курса лечебного факультета / М.Р. Конорев, Н.Г. Гурич, О.В. Курлюк, О.П. Дорожкина (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2012. – 235 с.

ISBN 978-985-466-496-5

306651

Учебное пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных факультетов высших учебных медицинских заведений (Минск, 1998) и предназначено для подготовки к практическим занятиям. Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы, учебное пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. В учебное пособие входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров темы лекций и практических занятий по клинической фармакологии, тесты для самоконтроля, список обязательных лекарственных средств, карта фармакологического анализа, перечень рекомендуемой литературы. Учебное пособие по клинической фармакологии предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета, а также может быть использовано в практической деятельности клинических ординаторов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, врачей-интернов, врачей общей практики, терапевтов.

УДК 615.03(07)
ББК 52.81+73

ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИБЛИОТЕКА

ISBN 978-985-466-496-5

© Коллектив авторов, 2012
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2012

Содержание

Список сокращений	4
Предисловие	6
Раздел I. Общие вопросы клинической фармакологии	7
Глава 1. Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств	7
Глава 2. Основы фармакоэкономики	17
Глава 3. Основы фармакоэпидемиологии. Побочные эффекты лекарственных средств	28
Раздел II. Частные вопросы клинической фармакологии	39
Глава 4. Клиническая фармакология противогипертензивных средств (ПГС)	39
Глава 5. Клиническая фармакология антиангинальных средств (ААС)	40
Глава 6. Клиническая фармакология противоритмических средств (ПАС)	72
Глава 7. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН)	83
Глава 8. Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств (АМЛС)	93
Глава 9. Клиническая фармакология антибронхообструктивных и противовоспалительных лекарственных средств. Основы доказательной фармакотерапии бронхиальной астмы (БА)	125
Глава 10. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии	147
Глава 11. Клиническая фармакология психотропных лекарственных средств, используемых вне психиатрической практики	170
Глава 12. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз	181
Глава 13. Клиническая фармакология сахароснижающих и тиреотропных лекарственных средств	192
Глава 14. Клиническая фармакология противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных средств	204
Ответы на тестовые задания	231
Протокол	233
Список лекарственных средств для выписывания рецептов	234
Перечень рекомендуемой литературы	235

Список сокращений

АГТ-II R ₁	ангиотензин-2 рецептор 1
АК	антагонисты кальция
АМЛС	антимикробные лекарственные средства
БА	бронхиальная астма
БАД	биологические активные добавки
БИМ	безболевого ишемия миокарда
ВС	внезапная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМ	гладкая мускулатура (гладкие мышцы)
ГП IIb/ IIIa	гликопротеидные рецепторы на тромбоцитах для неактивного про- тромбина и активного тромбоцита
ГЭБ	гематоэнцефалитический барьер
ГЛС	гиполипидемические ЛС
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДАИ	дозированные аэрозольные ингаляторы
ДПДЖ	доброкачественная гиперплазия предстательной железы
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИДН	изосорбит динитрат
ИЛ	интерлейкин
ИМН	изосорбит мононитрат
ИПП	ингибитор протонной помпы
ЕОК	европейская ассоциация кардиологов
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КФ	клиническая фармакология
ЛС	лекарственное средство
МНН	международное непатентованное название ЛС
НМГ	низкомолекулярный гепарин
НПА	антикоагулянты непрямого действия
НПВС	нестероидные противовоспалительные лекарственные средства
ОА	остеоартрит (остеоартроз)
ОКС	острый коронарный синдром
ОПСС	общее периферическое сосудистое сопротивление
ПД	потенциал действия
ПР	побочные (нежелательные) реакции
ПСБ	пенициллинсвязывающий белок
ПЭ	побочные эффекты
РП	рефрактерный период
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое артериальное давление
СТП	синетнойная палочка
СД	сахарный диабет
СНС	симпатическая нервная система
ССК	свертывающая система крови
ТГ	триглицериды
УО	ударный объем
ФД	фармакодинамика
ФК	фармакокинетика
ФП	фибрилляция предсердий

ФХ	фторхинолоны
ФНО α	фактор некроза опухолей
ФТ	фармакотерапия
ФВД	функция внешнего дыхания
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ	циклооксигеназа
anti-LT	антилейкотриеновые ЛС
β_2 -АР	β_2 -адренорецепторы
β -АБ	β -адреноблокаторы
D, S, H	допамин-, серотонин-, гистаминэргические рецепторы
LABA	длительнодействующие агонисты β_2 -АР
MRSA	метициллинрезистентные штаммы стафилококка
NO	оксид азота
SABA	короткого действия агонисты β_2 -АР бронхов

Предисловие

Учебное пособие составлено в соответствии с программой по клинической фармакологии для студентов лечебных факультетов высших учебных медицинских заведений (Минск, 1998) и предназначено для подготовки к практическим занятиям.

Учебное пособие состоит из двух разделов. В первом разделе представлены общие вопросы клинической фармакологии, позволяющие студенту в короткий срок повторить фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств, основные термины и понятия клинической фармакологии, основы фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии. Во втором разделе подробно изложены вопросы по частным разделам клинической фармакологии, которые полностью соответствуют темам лекций и практических занятий на 6 курсе лечебного факультета.

Цель данного учебного пособия – обучить студентов правилам выбора лекарственных средств для проведения индивидуальной фармакотерапии. Правильных выборов лекарственной терапии основывается на данных эффективности, безопасности и доступности лекарственных средств. Для этого в каждой главе второго раздела пособия приведены данные по фармакокинетики и фармакодинамике основных групп лекарственных средств, их изменения при нарушении функции органов и систем организма человека, взаимодействия и побочные реакции основных групп лекарственных средств. Также приведены показания и противопоказания к применению основных групп лекарственных средств. Данные, приведенные в каждой главе, основаны на принципах доказательной медицины. Для закрепления полученного материала по частным вопросам клинической фармакологии в конце каждой главы приведены обучающие тестовые задания. В конце учебного пособия приведен протокол экспертного анализа истории болезни, список лекарственных средств для выписывания рецептов, перечень рекомендуемой литературы. Объем учебного пособия составляет 235 страниц печатного текста, включая 88 таблиц и 18 рисунков

Вместе с типовой и учебной программами, методическими разработками для студентов и преподавателей, ситуационными задачами, тестами для проведения зачета, обязательной и дополнительной литературой, учебно-методическим обеспечением контролируемой самостоятельной работы студентов, учебное пособие составляет единый учебно-методический комплекс по клинической фармакологии, позволяющий студенту освоить весь программный материал путем интеграции самостоятельных, лекционных и практических занятий. Учебное пособие предназначено для студентов 6 курса лечебного факультета. В него входят разработанные на кафедре общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовке кадров темы лекций и практических занятий, тесты для самоконтроля, список обязательных лекарственных средств, карта фармакологического анализа, перечень рекомендуемой литературы. Учебное пособие также может быть использовано в практической деятельности клинических ординаторов, магистрантов, аспирантов, преподавателей медицинских вузов, врачей-интернов, врачей общей практики, терапевтов.

Раздел I

Общие вопросы клинической фармакологии

Глава 1

Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств

Клиническая фармакология (КФ) - наука, занимающаяся изучением лекарственных средств (ЛС) применительно к человеку (технический доклад ВОЗ, 1971 №446, с.8).

Цель КФ - оптимизировать лекарственную терапию человека, т.е. сделать ее максимально эффективной и безопасной.

Клиническая фармакология – совокупность принципов, которые лежат в основе назначения медикаментозного лечения. Терапия – есть сам процесс лечения.

Клиническая фармакология подразумевает взаимодействия между пациентом и лекарственным средством. Для этого необходимо знать профиль пациента и профиль лекарственного средства.

Профиль пациента:

- Возраст
- Масса
- Пол
- Расовая принадлежность
- Склонность к аллергии
- История курения
- История употребления алкоголя
- Беременность/кормление грудью
- Какие лекарственные средства принимает
- Уровень интеллекта (образование)

Профиль ЛС:

- Название ЛС (непатентованное)
- Класс / терапевтическая категория
- Действие
- Фармакокинетика
- Показания к применению
- Противопоказания / меры предосторожности
- Взаимодействие с другими ЛС
- Побочное действие
- Режим приема / дозы ЛС
- Мониторинг
- Передозировка (симптомы, лечение)

Клиническая фармакология учит основам выбора лекарственного средства и режима его приема применительно к конкретному пациенту.

Объекты изучения клинической фармакологии.

Фармацевтический процесс – высвобождение активного вещества из наполнителя и его поступление в организм пациента;

Фармакокинетический процесс – поступление ЛС в область его действия (к рецепторам, ферментам, субклеточным структурам);

Фармакодинамический процесс – реализация определенного фармакологического эффекта – терапевтически значимого желательного и/или нежелательного;

Терапевтический процесс – переход фармакологического эффекта в соответствующее терапевтическое действие.

Основные разделы клинической фармакологии.

Клиническая фармакокинетика – изучает перемещение в организме человека ЛС при его введении и выведении.

Молекулярная фармакокинетика – изучает распределение ЛС в клетках и их взаимодействие с клеточной стенкой и субклеточными структурами.

Клиническая фармакодинамика – изучает эффекты и механизмы действия лекарственного средства.

Фармакогенетика – изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС.

Фармакоэкономика – оценивает результаты использования и стоимость фармацевтической продукции для принятия решения о последующем их практическом применении.

Фармакоэпидемиология – изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяций или больших групп людей с целью обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС.

Задачи клинической фармакологии:

- Обеспечение научной базы для проведения клинических исследований новых ЛС, экспертизы новых и генерических ЛС, выявления новых эффектов и областей применения уже существующих ЛС;

- Разработка новых схем и способов применения ЛС;

- Участие в регулировании рынка ЛС и медицинских услуг;

- Участие в создании формуляров ЛС; оптимизация фармакотерапии в отдельных лечебных учреждениях;

- Комплексная оценка безопасности ЛС;

- Оценка экономических и социальных результатов использования ЛС;

- Создание рекомендаций по клинической практике.

Основные способы решения задач:

- Клинические исследования;

- Фармакоэкономические исследования;

- Фармакоэпидемиологические исследования;

- Фармакокинетические исследования;

- Гено- и фенотипирование пациентов.

Основные понятия КФ.

Лекарственное средство – одно или несколько лекарственных веществ, разрешенных в установленном порядке для практического применения с целью лечения, профилактики, диагностики заболеваний у человека и животных, а также для применения с целью контрацепции.

Фармакологическое средство – вещество с установленной биологической активностью, которое может быть или является предметом клинических испытаний.

Для обозначения ЛС применяются два вида названий:

а) международное непатентованное название (МНН, INN) – название, которое выдается лекарственному средству специальным комитетом ВОЗ или национальным фармакопейным комитетом.

б) торговое или фирменное (патентованное) название – торговая марка, которая присваивается конкретному лекарственному средству фирмой производителем. Является коммерческой собственностью фармацевтической фирмы.

В зависимости от производителя выделяют брендовые и генерические лекарственные средства

Бренды (оригинальные ЛС) – лекарственные средства, которые производятся фирмой разработчиком, т.е. фармацевтическим концерном, который открыл данное ЛС и провел все стадии его изучения.

Дженерики (генерические лекарственные средства) – производятся фармацевтическим концерном по лицензии фирмы-владельца или после того, как срок патента на ЛС истек.

Фармакотерапия – интегральное понятие, обозначающее совокупность методов лечения, основанных на применении лекарственных средств.

Эффективная фармакотерапия базируется:

- на точном диагнозе;
- на знании патогенетических основ заболевания;
- на данных клинической фармакологии (фармакокинетики и фармакодинамики ЛС).

Виды фармакотерапии:

Этиотропная терапия – направлена на ликвидацию причины болезни.

Патогенетическая терапия – направлена на устранение или подавление механизмов развития болезни.

Симптоматическая терапия – направлена на устранение или уменьшение отдельных проявлений болезни.

Заместительная терапия проводится при недостаточности естественных биологически активных веществ.

Профилактическая терапия направлена на предупреждения развития заболеваний.

Клинические аспекты фармакодинамики.

Фармакодинамика – раздел клинической фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств (желаемых и побочных) и механизмы их развития.

Сущность понятия: «Фармакодинамика – это все то, что делает лекарственное средство в организме».

Механизм действия ЛС:

- Воздействие на специфические рецепторы;
- Влияние на активность ферментов;
- Физико-химическое действие на мембраны клеток (мембранные ионные каналы);
- Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

Воздействие на специфические рецепторы.

Рецептор – это специфическая макромолекула (чаще белок), с которой может связываться специфическая группа лекарств или естественные вещества (нейромедиаторы и гормоны). Агонист – вещество, которое стимулирует или активирует рецептор и вызывает определенный эффект (например, допамин – агонист β_1 -адренорецепторов). Полный агонист вызывает максимальный фармакологический эффект при стимуляции рецептора. Частичный агонист вызывает фармакологический эффект меньше максимального независимо от вводимой дозы, но при этом предотвращает любую его дальнейшую стимуляцию естественным агонистом (например, пиндолол – частичный агонист β_1 -адренорецепторов). Антагонист – блокирует действие агониста, но сам не вызывает никакого эффекта (например, фамотидин – антагонист H_2 -рецепторов гистамина). Количество рецепторов на поверхности клеток и их чувствительность непостоянны, неодинаковы и зависят от многих факторов.

Влияние на активность ферментов.

ЛС могут стимулировать или ингибировать ферменты (Na^+-K^+ -АТФ-аза, ЦОГ, АПФ и др.), взаимодействуя с ними с разной силой, обратимо или необратимо, что характеризует выраженность и продолжительность фармакологического эффекта (дигоксин, НПВС, иАПФ и др.).

Физико-химическое действие на мембраны клеток.

ЛС изменяют трансмембранный электрический потенциал вследствие влияния на трансмембранный транспорт ионов (натрия, кальция, калия) через мембранные каналы (антиаритмические ЛС, антагонисты «медленных» кальциевых каналов и др.).

Прямое химическое (цитотоксическое) воздействие.

ЛС непосредственно взаимодействуют с небольшими молекулами внутри клеток или внутриклеточными структурами, приводя к нарушению жизнедеятельности клеток (гибель, нарушение роста или деления клеток). К таким ЛС относятся цитостатики и антимикробные ЛС.

Действие ЛС может быть не связано с изменением функции клеток.

Избирательность действия ЛС.

ЛС с низкой избирательностью действия:

ЛС с низкой избирательностью действия оказывают влияние на многие ткани, органы, системы, вызывая большое число побочных реакций.

ЛС с относительно высокой избирательностью действия:

Чем выше избирательность действия ЛС, тем оно лучше переносится и вызывает меньше нежелательных эффектов.

Избирательность действия ЛС зависит от дозы: чем выше доза, тем менее избирательным оно становится.

Дозы лекарственных средств.

Разовая доза – количество ЛС на один прием;

Средняя терапевтическая доза – доза ЛС, наиболее часто используемая в практике;

Поддерживающая доза – доза, необходимая для поддержания терапевтической концентрации ЛС в крови;

Суточная доза – количество ЛС применяемое в течение суток;

Курсовая доза – доза ЛС на курс лечения;

Пороговая (минимально действующая) доза – минимальная доза, в которой ЛС проявляет фармакотерапевтическую активность;

Высшая разовая терапевтическая доза – доза ЛС, применяемая при недостаточной выраженности терапевтического эффекта средней терапевтической дозы;

Токсическая доза – доза, в которой ЛС вызывает опасные для организма токсические эффекты.

Эффекты лекарственных средств при повторном применении.

Толерантность (привыкание) – при этом эффективность фармакотерапии снижается.

Тахифилаксия – вариант быстрой толерантности.

Относительная толерантность – обычно развивается при изменении фармакокинетики ЛС, вследствие чего снижается концентрация ЛС в плазме крови.

Абсолютная толерантность – является результатом изменения его действия на уровне клетки.

Лекарственная зависимость.

Синдром отмены – возникает при внезапном прекращении приема ЛС в следующих случаях:

- при прекращении обычной патогенетической терапии;
- при прекращении приема ЛС, которые могут вызвать синдром абстиненции;
- при прекращении приема ЛС, аналоги которых вырабатываются в организме.

Синдром «крикошета» - разновидность синдрома отмены.

Кумуляция – это явление, протекающее с усилением фармакологического действия ЛС и возникающее за счет накопления или количества самого вещества (материальная кумуляция) или его эффектов (функциональная кумуляция).

Лекарственная аллергия – развивается на фоне предварительной сенсибилизации организма лекарством-антигеном.

Факторы, определяющие индивидуальную чувствительность к ЛС:

- Возраст;
- Пол;
- Масса тела;

- Состояние ЖКТ; кровообращения; функции почек; функции печени;
- Пути введения;
- Состав и количество пищи;
- Скорость метаболизма;
- Одновременное применение других ЛС.

Критерии клинической эффективности ЛС.

Тактическая оценка эффективности действия ЛС – критерии устанавливаются по непосредственному фармакологическому эффекту ЛС: клинические; лабораторные; инструментальные; переносимость ЛС.

Стратегическая оценка эффективности действия ЛС – определяется отдаленными результатами фармакотерапии:

- Влияние на течение заболевания и прогноз;
- Развитие осложнений;
- Увеличение продолжительности жизни;
- Летальность.

Качество жизни как критерий оценки действия ЛС.

Качество жизни – это совокупность параметров, отражающих изменение течения жизни, включающих физическое состояние, психологическое, социальное и духовное благополучие, в том числе социальные отношения и функциональные способности.

Качество жизни - интегральный показатель, включающий:

- Функциональное состояние (работоспособность и т.д.);
- Симптомы, связанные с заболеванием и/или его лечением (боль, одышка, побочные эффекты ЛС – тошнота, сухость во рту, отеки и т.д.);
- Психическое состояние (депрессия или возбуждение);
- Социальная активность (половая функция, удовлетворенность медицинской помощью и т.д.).

Клинические аспекты фармакокинетики.

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма.

Сущность понятия: «Фармакокинетика – это все то, что делает организм с лекарственным веществом».

Клиническое значение фармакокинетики:

- Данные ФК позволяют определять дозу, оптимальный путь введения, режим применения ЛС и длительность лечения.
- Регулярный контроль содержания ЛС в биологических средах (лекарственный мониторинг) позволяет своевременно вносить необходимые поправки в схему лечения.
- ФК имеет значение в случаях неэффективного лечения или плохой переносимости ЛС.
- Фармакокинетические исследования необходимы при проведении ФТ у пациентов с заболеваниями печени и почек.
- Фармакокинетические исследования необходимы при разработке новых ЛС, их лекарственных форм, а также при экспериментальных и клинических испытаниях ЛС.

Основные фармакокинетические процессы:

- Освобождение из лекарственной формы;
- Всасывание (абсорбция);
- Распределение;
- Метаболизм;
- Выведение (эскреция).

Основные пути введения ЛС: пероральный, внутривенный, внутримышечный, подкожный, сублингвальный, ректальный, интраназальный, трансбуккальный, трансдермальный, ингаляционный.

Применяя различные пути введения можно:

- Обеспечить разную скорость развития эффекта и его различную продолжительность у одного и того же ЛС;
- Значительно увеличить концентрацию ЛС в органе мишени;
- Увеличить системную концентрацию ЛС при внутривенном введении или ректальном применении по сравнению с приемом внутрь (для ЛС с эффектом первого прохождения через печень);
- Уменьшить выраженность нежелательных лекарственных реакций (наружное применение ГКС, парентеральное введение ЛС, раздражающих слизистую оболочку желудка).

Высвобождение ЛС происходит из различных лекарственных форм (ЛФ): раствор, суспензия, капсула, таблетка, таблетка с оболочкой, микросфера, пеллета (микросферы в капсуле), ЛФ с контролируемым высвобождением.

В последнее время стали широко применять лекарственные формы с контролируемым высвобождением.

Достоинства лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Уменьшение частоты дозирования;
- Увеличение комплаентности;
- Удобство для пациента;
- Высокая стабильность концентрации в плазме крови;
- Высокая стабильность фармакодинамических эффектов.

Разновидности лекарственных форм с контролируемым высвобождением:

- Оральные формы (капсулы, таблетки);
- Накожные формы (пластыри);
- Парентеральные формы (соли, суспензии, имплантаты).

Всасывание – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

Механизмы всасывания:

- Пассивная диффузия
- Активный транспорт
- Фильтрация через поры
- Пиноцитоз

Пассивная диффузия:

- Основной механизм (не требует затрат энергии);
- Лучше всасываются жирорастворимые ЛС;
- Тонкая кишка (основной путь);
- Толстая и прямая кишка (дополнительный путь).

Активный транспорт:

- Требует энергетических затрат (обычно против градиента концентрации);
- Кишечник (основной путь);
- Используются транспортеры олигопептидов (РЕРТ1 и РЕРТ2);
- Всасываются ЛС, в химической структуре которых имеются остатки аминокислот (β-лактамные антибиотики, ингибиторы АПФ, валацикловир и др.).

Фильтрация через поры:

- Диаметр поры от 0,7 мкм до 1 мкм;
- «Окно всасывания» находится в тонкой кишке;
- Фильтруются через поры фуросемид и атенолол;
- ЛС фильтрующиеся через поры не подходят для выпуска в виде форм с замедленным высвобождением.

Пиноцитоз:

- Механизм всасывания, в процессе которого микроскопические частицы поглощаются клеточной мембраной;

- Не играет важной роли во всасывании ЛС;
 - Имеет определенное отношение к захвату макромолекул.
- Факторы, влияющие на всасывание ЛС в ЖКТ.**

I. Характеристика ЛС:

- время дезинтеграции таблетки;
- время растворения;
- наличие примесей в составе таблетки или оболочке;
- метаболизм ЛС кишечной микрофлорой.

II. Характеристика пациента:

- pH в просвете желудка и кишечника;
- время опорожнения желудка;
- время прохождения пищи через кишечник;
- площадь поверхности ЖКТ;
- заболевания ЖКТ;
- кровоток в кишечнике.

III. Присутствие в ЖКТ других субстанций:

- лекарственные средства;
- ионы;
- пища.

Биодоступность ЛС – часть принятой внутрь дозы ЛС, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате пресистемного метаболизма.

Факторы, влияющие на биодоступность:

- Путь введения;
- Индивидуальные особенности организма пациента, состояние ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени, почек;
- биофармацевтические факторы (лекарственная форма, ее состав, особенности технологии производства).

Распределение ЛС – это накопление и проникновение лекарственного вещества в различные ткани, органы и жидкие среды организма. Степень накопления ЛС в тканях определяет в конечном счете выраженность фармакодинамического эффекта.

Объем распределения лекарственного средства (V_d) – это степень его захвата тканями из плазмы крови. Измеряется в литрах или л/кг. При внутривенном введении $V_d = \text{Доза} / C_0$, где C_0 – начальная концентрация ЛС в крови.

Факторы, влияющие на распределение:

- интенсивность регионарного кровотока;
- степень связывания ЛС с белками плазмы крови и тканевыми структурами;
- растворимость ЛС в липидах.

Гидрофильные ЛС хорошо распространяются только во внесклеточном пространстве, но не проникают в органы, ограниченные гистогематическими барьерами.

Липофильные ЛС быстро распределяются по всему организму, одинаково хорошо проникая во внесклеточные и внутриклеточные области.

Распределение ЛС в организме проходит несколько фаз:

I фаза (кровоток): ЛС поступает в орган с хорошим кровоснабжением (почки, легкие, мозг, сердце, печень);

II фаза (связь с белками): с альбумином связываются ЛС-кислоты, с альфа-1-кислым гликопротеином – ЛС-основания. Активностью обладает несвязанная фракция ЛС. Связывание ЛС зависит от концентрации белков. Связывание ЛС является неселективным.

ЛС могут вытесняться из связи с белками эндогенными веществами и другими ЛС. При вытеснении ЛС из связи с белками происходит увеличение несвязанной фракции ЛС, что приводит к усилению эффекта, повышается риск развития нежелательных реак-

ций. ЛС, характеризующиеся невысокой степенью связывания с белками плазмы (<50%), быстро распределяются в организме и очень скоро дают терапевтический эффект. Данные ЛС быстро элиминируются из организма, поэтому эффект сохраняется непродолжительное время.

ЛС, обладающие высокой степенью связывания с белками плазмы крови (>90%), медленно накапливаются в тканях, долго создают терапевтические концентрации, эффект наступает постепенно; элиминируются медленно, обеспечивая длительное удержание терапевтического эффекта.

Выведение (элиминация) ЛС – процесс удаления ЛС из организма, который включает в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию.

Биотрансформация (метаболизм) – процесс химического изменения лекарственного средства в организме. Метаболизм обычно происходит в две фазы.

Реакции I фазы (не синтетические) включают в себя:

- Окисление (микросомы печени);
- Восстановление (микросомы печени);
- Гидролиз;
- Комбинация процессов.

Метаболиты I фазы в большинстве случаев не сильно отличаются по стоснию от исходного лекарственного средства, но могут иметь абсолютно иной фармакологический эффект.

Реакции II фазы (синтетические - конъюгация) включают в себя:

- Глюкуронизация (микросомы печени)
- Аминоконъюгация;
- Ацетилирование;
- Сульфоконъюгация;
- Метилирование.

Метаболизм II фазы включает присоединение малых эндогенных молекул к исходному лекарственному средству или его метаболиту I фазы, что в подавляющем большинстве случаев приводит к прекращению фармакологической активности. Из конъюгирующих ферментов наиболее исследована система Р-450.

В зависимости от способности ЛС влиять на активность микросомальных ферментов их разделяют на 2 типа. Вещества – ингибиторы метаболизма, снижающие активность микросомальных ферментов. Вещества – индукторы метаболизма, повышающие активность микросомальных ферментов.

ЛС, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром Р-450 представлены в Таблице 1.

Индивидуальную вариабельность метаболизма определяют:

- Генетические факторы;
- Возраст (новорожденные, пожилые);
- Сопутствующие заболевания;
- Влияние других ЛС;
- Насыщение метаболизирующих ферментов (прием алкоголя и др.).

Пример: вариабельность концентрации фенитоина (дифенина) в сыворотке крови от 2,5 до 40 мкг/мл.

Пресистемный метаболизм (эффект «первого прохождения») - метаболизм ЛС в стенке тонкого кишечника и печени после всасывания из ЖКТ до попадания в системный кровоток. Пресистемному метаболизму подвергаются антагонисты кальция, липофильные β-адреноблокаторы, нитраты, ингибиторы АПФ. На эффекте первого прохождения основано действие пролекарств (клопидогрел). Он позволяет оценить интенсивность метаболизма ЛС в стенке кишечника и печени, а затем подобрать его дозу в зависимости от функции печени.

Экскреция - процесс выведения из организма лекарственных средств или их метаболитов без дальнейших изменений химической структуры. Экскреция ЛС осуществляется через почки, печень/желчь, кишечник, слюну, кожу, слезы, грудное молоко, выдыхаемый воздух.

Таблица 1 – ЛС, взаимодействующие с тремя основными ферментами цитохром Р-450

Фермент	Субстраты	Ингибиторы	Индукторы
CYP3A4	Amiodarone Benzodiazepines Caffeine Ca-Channel blockers Clarithromycin Enalapril Estrogen Fentanyl Lansoprazole Lidocaine Omeprazole Prednisone Statins (R)-Warfarin	Amiodarone Cimetidine Ciprofloxacin Clarithromycin Diltiazem Erythromycin Grapefruit juice Metronidazole Omeprazole Sertraline Verapamil	Carbamazepine Dexamethasone Isoniazid Phenobarbital Phenytoin Prednisone Rifampin
CYP2C19	Clopidogrel Diazepam Lansoprazole (S)-Mephenytoin Omeprazole Pantoprazole Pentamidine Propranolol (R)-Warfarin	Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Ketoconazole Omeprazole Paroxetine Ticlopidine	Carbamazepine Phenobarbital Prednisone Rifampin
CYP2D6	β -Blockers Codeine Dextromethorphan Flecainide Haloperidol Lidocaine Mexiletine Morphine Omeprazole Phenothiazines Quinidine Tamoxifen Tramadol Tricyclic antidepressants	Amiodarone Bupropion Celecoxib Cimetidine Fluoxetine Fluvoxamine Metoclopramide Methadone Paroxetine Quinidine Ritonavir Sertraline	Carbamazepine Dexamethasone Rifampin Phenobarbital Phenytoin

Экскреция через почки:

1. Клубочковая фильтрация;
2. Канальцевая реабсорбция: зависит от pH мочи (\uparrow pH мочи \uparrow экскрецию слабых кислот - фенобарбитала, аспирина и др.);
3. Канальцевая секреция: пример – пенициллины, энергозависимый процесс, блокируемый метаболитами ингибиторами (пробенецид, этамид).

Факторы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику:

- Фармакогенетика;
- Биологические ритмы;
- Возраст;
- Избирательность действия ЛС;
- Доза и дозовый режим ЛС;
- Лекарственное взаимодействие;
- Алкоголь и курение.

В ряде случаев пациент получает комбинированную терапию.

Цели комбинирования ЛС:

1. Увеличение эффективности и/или активности веществ:

- сенситизация ($0+1=1,5$);
- аддитивное действие ($1+1=1,75$);
- суммация ($1+1=2$);
- потенцирование ($1+1=3$);

2. Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке (антагонизм); предупреждение или ликвидация нежелательных эффектов;

3. Борьба с сопутствующей патологией.

При комбинированной терапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие.

Виды взаимодействия ЛС:

- Физико-химическое – (фармацевтическое) возникновение реакции при смешивании лекарственных средств в одном шприце или месте введения.

- Фармакодинамическое – на уровне механизма действия или фармакологических эффектов.

- Фармакокинетическое – на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы, изменения биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью или мочой и т.д.

Глава 2

Основы фармакоэкономики

Фармакоэкономика – комплексная оценка медицинской, социальной и экономической эффективности лечебных мероприятий, наука, изучающая способы оптимизации применения лекарственных средств в условиях ограниченности ресурсов.

Фармакоэкономический метод: сопоставление эффекта и затрат или другими словами - путь к повышению эффективности и снижению затрат лекарственной терапии.

Объект изучения фармакоэкономики – программы применения лекарственных средств у человека.

Предметы изучения фармакоэкономики – результаты (outcomes) и стоимость (costs) программы фармакотерапии.

Цель - выбор варианта лекарственной терапии с наилучшим соотношением затрат и эффекта.

Фармакоэкономика представляет собой часть экономики здравоохранения. Экономика здравоохранения (health economics) - наука и практика совершенствования функционирования конкретной системы здравоохранения (в целом и на разных ее уровнях и сегментах) в реальных экономических условиях. Экономика здравоохранения должна включать результаты фармакоэкономического анализа. Последний невозможен и/или нецелесообразен без учета реалий системы здравоохранения, для нужд которой он проводится.

Основные проблемы здравоохранения:

- увеличение расходов на медицинское обслуживание;
- старение населения;
- совершенствование медицинских технологий;
- растущие потребности пациентов и потребителей;
- ограниченный бюджет здравоохранения.

Причины роста расходов на ЛС:

- нерациональное применение ЛС;
- замена «старых» дешевых ЛС «новыми» более дорогими;
- расширение применения ЛС;
- появление новых ЛС для лечения заболеваний, для которых ранее не существовало фармакотерапии (или лечение было неэффективно);
- рост цен на ЛС.

Общие пути преодоления проблемы заключаются в создании ограничительных инструментов:

- исключение ЛС из списка возмещаемых лекарственных средств;
- генерическая замена лекарственных средств;
- контроль ценообразования/внедрение референтных цен (контроль возмещаемых ЛС → фармакоэкономическая оценка новых ЛС → эффективность затрат).

Анализ принятия решений (decision analysis) - систематический подход к разработке и принятию решений в условиях неопределенности. Позволяет лицу, принимающему решения (decision-maker) - главному врачу, пациенту и др. - действовать не интуитивно и спонтанно, а систематически, последовательно и целенаправленно.

Экономическая оценка всегда включает сравнительный анализ альтернативных методов лечения (Рисунок 1).

Этапы:

- 1) определение возможных вариантов решений;
- 2) установление возможных последствий (исходов) каждого решения;
- 3) оценка вероятности, с которой каждое из последствий может иметь место;

- 4) определение ценности каждого варианта развития событий;
- 5) выбор варианта решения, предоставляющий наилучший результат (с учетом его ценности и вероятности), из множества представленных вариантов.

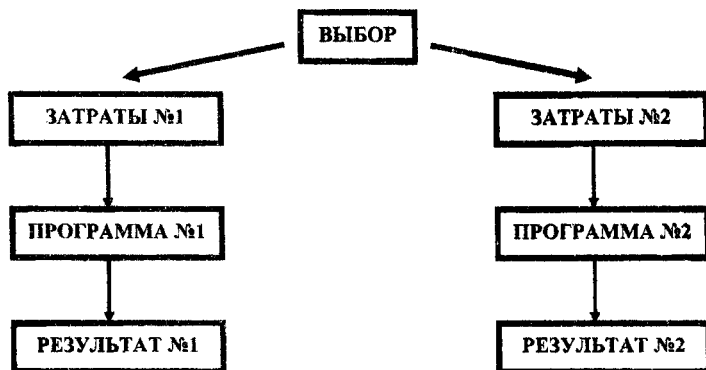


Рисунок 1 – Выбор альтернативных методов лечения

Рациональная фармакотерапия:

- доказательная (источник – доказательная медицина);
- экономная (источник – фармакоэкономика);
- индивидуальная (источник – клиническая фармакология).

Противоположность рациональной фармакотерапии - «ритуальная» фармакотерапия.

При применении «ритуальной» фармакотерапии высока вероятность нерационального использования лекарственных средств:

- использование дорогостоящих ЛС с равнозначной эффективностью;
- использование ЛС с высокой частотой развития побочных реакций;
- использование недорогих ЛС с низкой эффективностью;
- использование недорогих ЛС-генериков не отвечающих требованиям биоэквивалентности (низкокачественных генериков).

Существует современная концепция рационального использования ЛС. Рациональное использование ЛС предполагает, что пациенты получают лекарственные средства:

- в соответствии с их клиническими нуждами;
- в дозах, соответствующих их индивидуальным потребностям;
- на адекватный период времени;
- по самой низкой цене для пациента и для общества.

С 1995 года существует международная некоммерческая организация, развивающая научные и практические фармакоэкономические исследования – Международное общество фармакоэкономических исследований (ISPOR; www.ispor.org).

Этапы проведения фармакоэкономического анализа:

1. Разработка плана и программы фармакоэкономического анализа, включающего:

- формулировку целей и задач анализа;
- выбор альтернативного вмешательства для сравнения;
- выбор критериев оценки эффективности и безопасности исследуемых медицинских вмешательств;
- разработку (при необходимости) карты дополнительного клинико-экономического исследования и формы информированного согласия.

2. Исследование доказательств эффективности и безопасности медицинского вмешательства.

3. Выбор метода собственно клинико-экономического анализа.

4. Учет затрат при проведении анализа.

5. Экономические расчеты.

6. Исследование чувствительности.

7. Выводы и предложения с учетом слабых сторон анализа, ограничивающих применение его результатов.

Источники информации по эффективности медицинских вмешательств:

- эпидемиологические данные;
- исследования «реальной» клинической практики;
- данные клинических исследований;
- данные систематических обзоров и мета-анализов;
- базы данных (административные, национальные, регистры, медицинская статистика, электронная медицинская документация).

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование является основой доказательной медицины. Сущность рандомизированного контролируемого клинического исследования представляется следующим образом. Сходные по своим характеристикам пациенты случайным образом распределяются в группу воздействия и контроля и наблюдаются на предмет развития заранее определенных клинических результатов. Как правило, используются методы шифровки распределения групп для минимизации систематических ошибок (например, метод «лототрона»). Мера результатов клинического исследования, оценивающая конкретную медицинскую технологию (применение ЛС, способа лечения или программы) называется исходом. По своей сути необходимый исход является мерой эффективности. Варианты исходов представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика результатов (исходов)

Промежуточный результат (исход)	Быстроизмеряемый результат (лабораторный или клинический признак), позволяющий предположить величину конечного результата.
Конечный результат (исход)	Основной по значимости показатель в долгосрочной оценке заболевания или результата лечения. Включает заболеваемость, качество жизни, стоимость лечебных мероприятий.

Для экономического анализа используются следующие характеристики результатов (исходов):

- клинический результат;
- отдаленный результат;
- качество жизни;
- прибыль в денежном выражении;
- статистический результат.

Существуют виды оценки эффективности лекарственных средств:

Клинический эффект или действенность – клинический эффект в условиях идеальной клинической практики (клинические испытания 3 фазы).

Клиническая эффективность – клинический эффект в условиях реальной клинической практики.

Экономическая эффективность – соотношение затрат на медицинский процесс и эффективность данного метода лечения.

При характеристике исходов чаще всего используют клинический и экономический результат.

Проблема определения результатов:

- изменения «твердой» клинической конечной точки – смертности
- изменения «мягких» конечных точек – клинически важных событий в течении заболевания, его осложнений
- использование в анализе «суррогатных» (инструментальных, лабораторных) конечных точек возможно только при доказанной связи их с клиническими точками

Главные критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе

- стоимость предотвращения исходов;
- стоимость сохраненной жизни;
- стоимость сохраненного 1 года жизни;
- стоимость 1 QALY.

Стоимость болезни определяется характеристикой затрат (Рисунок 2).

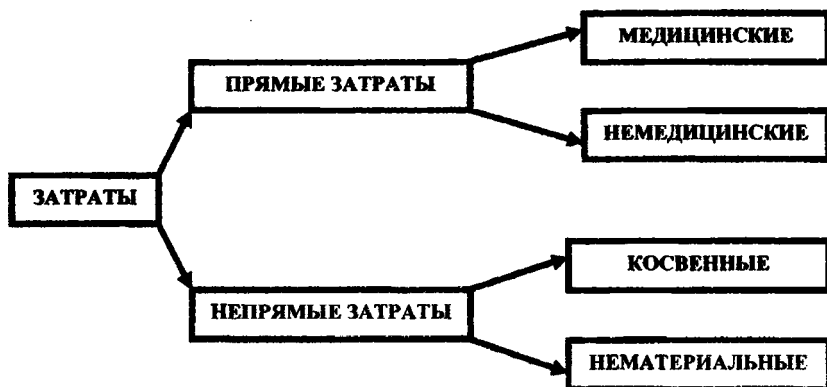


Рисунок 2 – Характеристика затрат

Среди видов затрат необходимо отметить неизмеримые затраты (intangible cost) - издержки общества, связанные с не поддающимися калькуляции, но вполне реальными дискомфортом, болью и другими страданиями, присущими данному заболеванию. Неизмеримые затраты имеют философско-гуманитарное значение.

Примеры сравнения прямых и непрямых затрат при лечении различных заболеваний приведены в Таблице 3.

Таблица 3 – Соотношение прямых и непрямых затрат

Заболевания	Прямые затраты	Непрямые затраты
ОРВИ (США) в год	1-2 млрд. \$	10-15 млрд. \$
Грипп (Германия) в год	45,1 млн. \$	936 млн. \$
ХОБЛ (Великобритания) в год	817,5 млн. фунтов	84,2 млн. фунтов
АГ (США) в год	16,2 млрд. \$	2,7 млрд. \$
ОИМ (Швеция) 1 пациент в год	7540 \$	9590 \$
Эректильная дисфункция (Великобритания) в год	44,9 млн. фунтов	2,2 млн. фунтов
Шизофрения (Великобритания) в год	172,5 млн. фунтов	2,8 млн. фунтов

Большое значение имеет выбор расчета затрат для разных направлений фармакоэкономического анализа (Таблица 4).

Таблица 4 – Выбор затрат для проведения фармакоэкономического анализа

Объект	Затраты
Пациент	Часть стоимости лечения, которую должен оплачивать пациент (расходы, не покрываемые государством)
Лечебные учреждения	Прямые медицинские затраты
Плательщик	Прямые и косвенные затраты
Общество	Все виды затрат (прямые, косвенные, нематериальные)

Методы фармакоэкономического анализа.

1. Сравнительные методы:

- Анализ затрат – эффективность (Cost-effectiveness analysis – CEA)
- Анализ минимизации затрат (Cost-minimization analysis – CMA)
- Анализ затрат – полезность (Cost-utility analysis – CUA)
- Анализ затрат – выгода (Cost-benefit analysis – CBA)

2. Вспомогательные методы:

- Анализ стоимости болезни (Cost of illness – COI)

Анализ потребления лекарственных средств:

- Частотный анализ
- ABC/VEN-анализ
- DDD-анализ
- ON/OFF LABEL-анализ

Основные методологические инструменты:

Система АТС/DDD является основным инструментом, рекомендованным ВОЗ для проведения исследований по изучению использования лекарственных средств.

АТС – Анатомическая Терапевтическая и Химическая классификация, согласно которой лекарственные средства разделяются на группы соответственно органу или системе, на который они производят эффект, их химическим, фармакологическим и терапевтическим свойствам.

Лекарственные средства классифицируются в группы на пяти различных уровнях:

1-й уровень составляют 14 основных групп,

2-й уровень представлен терапевтическими подгруппами,

3-й и 4-й уровни являются химическими/фармакологическими/терапевтическими подгруппами,

5-й уровень представляет химическую субстанцию.

Пример построения классификационного кода A02BC02-пантопразол

A Пищеварительный тракт и обмен веществ

A02 Лекарственные средства, применяемые при состояниях, связанных с нарушением кислотности

A02B Противоязвенные средства и лекарственные средства, применяемые при гастроэзофагеальном рефлюксе

A02BC Ингибиторы протонного насоса

A02BC02 Пантопразол

Принципы классифицирования:

• Лекарственные средства классифицируются согласно основному клиническому применению основного ингредиента по принципу присвоения только одного АТС кода одной фармацевтической форме;

• Лекарственному средству может быть присвоено несколько кодов АТС, если он существует в двух или более видах, различающихся силой или лекарственной формой с четко различными областями терапевтического применения.

• Проблемы, касающиеся решения об основном терапевтическом применении лекарственного средства, применяющегося в двух и более терапевтических областях, обсуждается членами организации, решение принимается на основе имеющихся опубли-

кованных данных. Система подлежит ежегодному пересмотру с учетом новых терапевтических показаний для уже имеющихся лекарственных средств.

Недостатки классификации:

- Отдельные лекарственные средства имеют непривычные для нас коды: инозин (рибоксин) - D06BB05, G01AX02, S01XA10; глицин - B05CX03 «Кровезамещающие и перфузионные растворы. Прочие растворы для ирригации».

- Некоторые отечественные лекарственные средства не могут получить полный код: биен, селенобел, лейцин и другие.

- Система классификации не предназначена для принятия решений по ценовой политике, льготному лекарственному обеспечению и поиску терапевтической заменяемости лекарственных средств.

VEN-анализ.

Согласно VEN-анализу все ЛС распределяются на три категории:

«V» (vital, жизненно необходимые),

«E» (essential, важные)

«N» (non-essential, несущественные)

Экспертный способ проведения VEN-анализа предполагает присвоение ЛС следующим категориям:

«V» – ЛС, имеющие достоверные данные об эффективности, т.е. доказательства положительного влияния на течение заболевания (длительность) и его клинические исходы;

«E» – средства, обоснованно назначаемые для профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, способные влиять на качество жизни и симптомы основного заболевания;

«N» – ЛС с недоказанной эффективностью, устаревшие ЛС.

Существуют определенные критерии, позволяющие разделять ЛС на соответствующие категории (Таблица 5).

Таблица 5 – Критерии разделения лекарственных средств по жизненной важности

№ п/п	Наименование критерия	Уровень критерия в зависимости от класса жизненной важности лекарственного средства		
		V	E	N
1	Удельный вес пациентов, получающих данное ЛС	> 3%	1-3%	< 1%
2	Угрожающие для жизни состояния, на которые действует ЛС	да	иногда	редко
3	Временная или стойкая утрата трудоспособности из-за состояния, на которое действует ЛС	да	иногда	редко
4	ЛС для лечения тяжелых или угрожающих жизни симптомов и состояний	да	да	нет
5	ЛС действует на легкие, самостоятельно проходящие симптомы и состояния	нет	возможно	да
6	Эффективность ЛС установлена	всегда	всегда	необязательно

Поиск информации.

При распределении ЛС по степени жизненной важности в первую очередь учитывается факт регистрации ЛС в Республике Беларусь, наличие ЛС в национальных и/или локальных (в отдельных организациях здравоохранения) протоколах по лечению заболеваний, перечне жизненно важных ЛС, формулярах организаций здравоохранения.

Поиск новой доказательной информации, рандомизированных клинических исследований, систематических обзоров и мета-анализов проводится в электронных базах данных Cochrane Library, MEDLINE, PubMed, Medscape и др., в библиографиях и резюме международных научных обществ.

VEN-анализ формальным способом предполагает присвоение всем ЛС следующих категорий:

«V» – ЛС, входящее в нормативный документ,

«N» – ЛС в нормативных документах не значится.

ABC-анализ - метод оценки рационального использования денежных средств по трем группам в соответствии с их использованием за определенный предыдущий период времени. ABC-анализ основывается на законе Парето, или Принципе Парето, или принципе 20/80 - эмпирическое правило, названное в честь экономиста и социолога Вильфредо Парето, в наиболее общем виде формулируется как *«20% усилий дают 80% результата, а остальные 80% усилий - лишь 20% результата»*. Может использоваться как базовая установка в анализе факторов эффективности какой-либо деятельности и оптимизации её результатов: правильно выбрав минимум самых важных действий, можно быстро получить значительную часть от планируемого полного результата, при этом дальнейшие улучшения неэффективны и могут быть неоправданны.

Структура ABC-анализа:

«А» – наиболее затратная (80% всех расходов на ЛС),

«В» – среднезатратная (15% расходов),

«С» – малозатратная (5 % затрат).

DDD (Defined Daily Dose – Установленная Ежедневная Доза).

DDD – условная средняя поддерживающая ежедневная доза для лекарственного средства при его применении по основному показанию у взрослого человека. DDD присваивается исходя из следующих принципов: 1. Средняя доза для взрослого человека, использующаяся по основному показанию в соответствии с классификацией АТС. 2. Если рекомендуемая доза должна соотноситься с весом, то она определяется для взрослого человека весом 70 кг. Для исследований по использованию лекарственных средств рекомендуется пересчитывать: DDD на 1000 населения (амбулаторная практика, большие популяции) или DDD на 100 койко-дней (использование в стационарах) или DDD на 1 жителя в год. Не существует DDD для лекарственных средств местного применения, сывороток, вакцин, противоопухолевых ЛС, экстрактов аллергенов, общих и местных анестетиков и контрастных веществ.

PDD - это средняя доза лекарственного средства, выведенная на основании анализа репрезентативной выборки назначений. PDD можно определить, исследуя как собственно назначения, так и соответствующую документацию лечебно-профилактических учреждений или аптек. Важно соотносить PDD с диагнозом, на основании которого лекарственное средство назначено в данной дозе. PDD позволяет определить среднее ежедневное количество лекарственного средства, которое было фактически назначено.

ABC/VEN-анализ позволяет пересмотреть структуру закупок ЛС за счет бюджета в сторону увеличения доли жизненно важных и необходимых ЛС (анализ не требует значительных финансовых затрат и позволяет ЛПУ рационально использовать имеющиеся средства). Результаты можно использовать для определения стратегии закупок ЛС и формирования их оптимальных запасов на складе (DDD-анализ повышает информативность). ABC/VEN-анализ – неотъемлемая часть внедрения системы управления качеством в здравоохранении и позволяет оптимизировать использование материальных ресурсов, внедрять современные технологии и мониторировать получаемые результаты для проведения последующей их корректировки.

ON/OFF LABEL-анализ.

Распределение изучаемой группы лекарственных средств по критерию «on/off label» позволяет определить, насколько соответствует назначение ЛС конкретному пациенту требованиям инструкции по применению лекарственного средства.

Методы фармако-экономического анализа.

1. Затраты (стоимость) - эффективность (CEA / Cost-effectiveness analysis):

- сравнение 2-х и более альтернативных вмешательств;
- эффективность вмешательств разная;
- сравнение идет по одному параметру.

2. Затраты (стоимость) - выгода (CBA / Cost-benefit analysis):

- сравнение чистых затрат на лечение с полученной чистой прибылью в денежном выражении.

3. Минимизация затрат (CMA / Cost-minimization analysis):

- сравнение двух альтернативных методов лечения;
- эффективность двух альтернативных методов лечения одинаковая;
- стоимость двух альтернативных методов лечения разная.

4. Затраты (стоимость) - полезность (CUA / Cost-utility analysis)

- сравнение 2-х альтернативных вмешательств;
- эффективность оценивается по многим параметрам, описывающим качество жизни в течение продленных лет жизни.

1. Анализ «затраты-эффективность» (CEA / Cost-effectiveness analysis).

Синонимы - анализ эффективности затрат; затратной эффективности; затрат и эффективности; стоимости-эффективности.

Тип клинико-экономического анализа, при котором проводят сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах (миллиметры ртутного столба, концентрация гемоглобина, число предотвращенных осложнений, годы сохранённой жизни и т.п.) (Таблица 6).

Таблица 6 - Применение анализа «затраты-эффективность»

Новый метод лечения по сравнению со стандартным	Дороже	Дешевле
Менее эффективен	Отвергается	Необходим анализ «затраты-эффективность»
Более эффективен	Необходим анализ «затраты-эффективность»	Принимается

Обычно, анализ эффективности затрат рассчитывают по формуле:

$$CEA = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

CEA - соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, например, на одного вылеченного пациента);

DC - прямые затраты;

IC - не прямые затраты;

Ef - эффективность лечения (относительное количество вылеченных пациентов).

Приращение эффективности затрат рассчитывают, при использовании нового метода лечения по сравнению со стандартным методом, рассчитывают по формуле:

$$CEA_{\text{incr}} = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2) / Ef_1 - Ef_2, \text{ где}$$

CEA_{incr} - показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель).

2. Анализ «затраты-выгода» (CBA / Cost-benefit analysis).

Анализ «Затраты (стоимость)-выгода» используется для определения финансовой выгоды по отношению к затратам. Сходство с анализом «затраты-эффективность» - оценивается как стоимость лечения, так и его клинический эффект. Различие с анали-

зом «затраты-эффективность» - эффективность метода выражаются не в натуральных единицах, а в денежном эквиваленте. Таким образом, анализ «Затраты (стоимость)-выгода» позволяет подсчитать финансовую выгоду при использовании того или иного метода лечения. Применяется, когда необходимо сравнить альтернативные программы здравоохранения на уровне принятия решения, результаты которых нельзя прямо сопоставить из-за разных единиц измерения. Может применяться для оценки одной программы фармакотерапии. Следует отметить, что представление результатов лечения в денежном эквиваленте не всегда выполнимо в силу этических соображений и значительной биологической вариабельности некоторых результатов. Программа лечения обоснованна, если оценка результата в денежном эквиваленте превышает затраты, а оптимальна считается программа лечения с наибольшей разницей выгоды и затрат.

Таким образом, медицинская помощь может быть не только затратной, но и выгодной!

Основные показатели метода:

- Показатель чистой прибыли (ЧП) (net benefit): разница общих доходов (ОД) и общих затрат (ОЗ) - $ЧП = ОД - ОЗ$;
- Соотношение затраты/прибыль или прибыль/затраты (benefit-to-cost-ratio);
- Внутренняя норма возврата (internal rate of return): $(ОД - ОЗ) / ОЗ \times 100\%$ или $ЧП / ОЗ \times 100\%$.

3. Анализ «минимизации затрат» (CMA / Cost-minimization analysis).

Анализ «минимизации затрат» можно рассматривать как частный случай анализа «затраты – эффективность». В этом случае, проводится сопоставление технологий лечения, о которых достоверно известно, что они обладают равной эффективностью, но различной стоимостью. Иными словами, данный анализ используется для сравнения разницы стоимости двух и более альтернативных вмешательств, если эти вмешательства по своей клинической эффективности являются равноценными. Для каждого медицинского вмешательства рассчитывается его стоимость. Предпочтение отдается варианту с наименьшей стоимостью. Данные об эффективности изучаемых вмешательств получают из литературных источников и результатов клинических исследований. Таким образом, анализ «минимизации затрат» сводится к сопоставлению затрат. Его можно использовать для сравнения генерических копий ЛС при наличии данных об их терапевтической эквивалентности.

Анализ минимизации затрат рассчитывают по формуле:

$CMA = DC_1 - DC_2$ или $CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)$, где

CMA – показатель разницы затрат;

DC - прямые затраты (Direct Cost);

IC - непрямые затраты (Indirect Cost).

Пример: пути снижения затрат при проведении антимикробной терапии:

- Рациональная кратность назначения;
- Ступенчатая схема назначения ЛС;
- Рациональные лекарственные формы;
- Своевременная отмена ЛС.

4. Анализ «затраты-полезность» (CUA / Cost-utility analysis).

Синонимы - анализ полезности затрат; затраты-утилитарность.

Анализ «затраты-полезность» позволяет проводить экономическую оценку эффективности лекарственного средства используя показатели, объединяющие данные о продолжительности и качестве жизни. В этом случае используется несколько показателей (критериев) эффективности. Наиболее часто используемый показатель - сохраненные годы качественной жизни (Quality-Adjusted-Life-Years - QALY) или критерий соотношения количества лет продленной жизни к ее качеству. Он отражает изменение продолжительности жизни и ее качества, которых можно достичь при помощи оцениваемого вмешательства. Другими словами, это сопоставление количества лет жизни с уровнем

ее качества на данный срок. Результат анализа «стоимость-полезность» выражается в стоимости вмешательства на 1 приобретенный год качественной жизни при израсходованной сумме на вмешательство.

Достоинства анализа «затраты-полезность»: возможность сравнения с помощью универсального показателя экономической эффективности разных медицинских технологий, например медикаментозного лечения и организационных подходов и т.д.

Недостатки анализа «затраты-полезность»: наиболее трудоемкий метод оценки, требующий достоверных доказательных данных о влиянии применения лекарственного средства на продолжительность жизни и ее качество. Вследствие недостатка этих данных применение этого метода в странах СНГ в настоящее время ограничено.

Анализ полезности затрат рассчитывают по следующим формулам:

$$CUA = (DC + IC)/Ut, \text{ где}$$

CUA - показатель затрат на единицу полезности (стоимость единицы полезности, например 1 года качественной жизни),

DC - прямые затраты (Direct Cost),

IC - не прямые затраты (Indirect Cost),

Ut - показатель утилитарности.

или

$$CUA_{\text{incr}} = ((DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)) / (Ut_1 - Ut_2), \text{ где}$$

CUA_{incr} - показатель прироста затрат на единицу полезности, соотношение «затраты/полезность» (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни),

DC₁ и IC₁ - прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения,

DC₂ и IC₂ - прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения,

Ut₁ и Ut₂ - утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

В зарубежных исследованиях принято, что технологии лечения (профилактики) являются экономически эффективными (рентабельными) при затратах на них менее 20000\$/QALY: приемлемыми (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость) - при затратах от 20000\$/QALY до 40000\$/QALY; пограничными - при затратах от 40000\$/QALY до 60000\$/QALY и дорогими - при затратах от 60000\$/QALY до 100000\$/QALY. Стоимость технологий лечения (профилактики) более 100000\$/QALY считается неприемлемой. В странах СНГ такой градации затрат не существует, что затрудняет как оценку экономической целесообразности (нет пороговых значений, обязательно необходимо сравнивать изучаемое ЛС с альтернативным ЛС), так и сопоставление с зарубежными данными.

Компьютерное моделирование событий в фармакоэкономическом анализе.

Моделирование (modeling) - способ изучения различных объектов, процессов и явлений, основанный на использовании математических (логических) моделей, представляющих собой формализованное описание изучаемого объекта и его динамику при применении медицинских технологий (П.А. Воробьев и соавт., 2004). Моделирование представляет собой единственную возможность учета множества факторов и их влияние на изменение конечных результатов развития событий. Необходимо соблюдать принцип прозрачности (transparency) - информирования потенциального пользователя об основных принципах и допущениях, использованных при построении модели, что позволяет оценить применимость модели и ее выводов в конкретных клинических условиях. В большинстве случаев используется два вида моделирования.

1. Построение «дерева решений»:

- существует два различных варианта с различной вероятностью исходов;
- известна вероятность каждого из исходов при обоих вариантах;
- рассчитывается стоимость при каждом из вариантов.

Таким образом, дерево решений представляет собой модель и графическое отображение анализа принятия решений. На древе (дереве) решений (decision tree) в гра-

фическом виде представляются все компоненты анализа: моменты принятия решений – узлы (nodes), варианты развития событий после принятия решений – ветви (branches), вероятность (probability) и стоимость конечных результатов.

2. Модель Маркова.

Синоним - Марковское моделирование. Названо в честь разработчика данной модели Академика Петербургской Академии наук А.А. Маркова - основоположника теории стохастических процессов. Марковские процессы - будущая переменная определена настоящей, но проходит через циклические процессы со сменой фиксированных, марковских состояний. Возможность проведения марковского анализа предоставляется современными компьютерными программами, разработанными для проведения анализа принятия решений. Модель Маркова основана на предположении, что болезнь представляет собой цепь определенных состояний (фаз). На протяжении болезни человек переходит из одного состояния в другое, т.е. учитывается временной фактор (Таблица 7). Известна вероятность перехода из одного состояния в другое на протяжении определенного периода. Длительность временных циклов зависит от особенностей болезни и предполагаемого лечения.

Таблица 7 – Модель Маркова

Временной интервал	Бессимптомная фаза	Стадия прогрессирования	Смерть
1 год	10	-	-
2 год	7	2	1
n-й год	-	-	10

Модель Маркова определяет стоимость лечения в каждом состоянии:

- Бессимптомная фаза – 0 руб.
- Стадия прогрессирования – 1000 руб.
- Смерть – 0 руб.

Согласно модели Маркова рассчитывается суммарная стоимость когорты пациентов за все годы/циклы и общее число лет сохраненной жизни. Далее определяется средняя стоимость сохраненного года жизни.

Потребители фармакоэкономической информации:

• плательщики (государство, страховая организация, благотворительный фонд, пациент);

• потребители, т.е. граждане, которые заинтересованы в более полном страховом пакете за те же деньги или доступной и качественной медицинской помощи за те же деньги;

• продавцы, т.е. производители и дистрибьюторы фармацевтической продукции;

• руководители учреждений здравоохранения, работающих в условиях рыночной конкуренции и/или ограниченности ассигнований;

• вузы и научно-исследовательские организации.

Последовательность реализации принципов рациональной фармакотерапии:

1. Отобрать потенциально полезные вмешательства с доказанным в контролируемых клинических исследованиях эффектом.

2. Учесть затраты на реализацию эффективных вмешательств и посредством фармакоэкономического анализа выбрать лечебное воздействие с оптимальным соотношением затрат и эффекта.

3. Практическое применение избранного способа лечения должно быть индивидуальным, что подразумевает выбор оптимального режима применения ЛС в рекомендуемом диапазоне доз, контроль индивидуальной эффективности и переносимости с применением информативных критериев.

Глава 3

Основы фармакоэпидемиологии.

Побочные эффекты лекарственных средств

Фармакоэпидемиология – наука, изучающая использование и эффекты (как благоприятные, так и неблагоприятные) лекарственных средств в популяции. Для осуществления таких исследований фармакоэпидемиология использует ресурсы фармакологии и эпидемиологии. Исследования по изучению использования лекарственных средств получили определение ВОЗ в 1977 году как изучение «продажи, распространения, назначения и использования лекарств в обществе, с особым акцентом на происходящие из этого медицинские, социальные и экономические последствия».

Фармакоэпидемиология обеспечивает представления о следующих аспектах использования и назначения лекарственных средств:

- **паттерн использования:** степень и профиль использования лекарственных средств, тенденции использования и затраты с течением времени;
- **качество использования:** сопоставление практического использования лекарственных средств и национальных рекомендаций или местных формуляров;

Показатели качества могут включать: выбор ЛС, стоимость ЛС, дозирование ЛС, учет лекарственных взаимодействий и побочных эффектов лекарственных средств, учет доли пациентов, обеспокоенных или не обеспокоенных стоимостью и эффективностью лечения.

Детерминанты использования:

- характеристики пользователя (социодемографические параметры и отношения к лекарственным препаратам);
- характеристики лица, назначающего лекарственные средства (специальность, образование и факторы, оказывающие влияние на принятие решений);
- характеристики лекарственных средств (терапевтические возможности и доступность).

Исходы использования: исходы в отношении здоровья (принесенная польза и побочные эффекты) и экономические последствия.

Фармакоэпидемиология основывается на данных экспериментальных исследований, построенных по принципам доказательной медицины.

Доказательная медицина – это применение математических оценок вероятности пользы и риска вреда, получаемых в высококачественных научных исследованиях на выборках пациентов, для принятия клинических решений о диагностике и лечении конкретных пациентов (А. Дональд, Т. Гринхальх).

Принципы доказательной медицины:

- ориентация на клинически значимый результат;
- иерархия степеней (уровней) доказательств.

Доказательная медицина является основой (базой) для принятия клинических решений, но она не отменяет и не заменяет клинические решения.

Виды клинических исследований:

- Исследование «случай – контроль»
- Когортное исследование
- Перекрестное исследование
- Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

Иерархия доказательств:

- Систематизированный обзор рандомизированных контролируемых клинических исследований;
- Рандомизированное контролируемое клиническое исследование;
- Систематизированный обзор обсервационных исследований;

- Обсервационное исследование;
- Физиологические исследования;
- Несистематизированные клинические наблюдения.

Рандомизированное контролируемое клиническое исследование – основа доказательной медицины. При проведении РКИ сходные по своим характеристикам пациенты случайным образом распределяются в группу воздействия и контроля (плацебо-контроль) и наблюдаются на предмет развития заранее определенных клинических результатов. Как правило, используются методы шифровки распределения групп для минимизации систематических ошибок (метод рандомизации).

Уровни доказательности:

Уровень доказательности А: данные основаны на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов.

Уровень доказательности В: доказательства основаны на данных одного рандомизированного клинического исследования или большого количества нерандомизированных исследований.

Уровень доказательности С: соглашение во мнениях экспертов и/или данные не-многочисленных исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Класс рекомендаций:

Класс I: доказательство и/или общее согласие того, что полученное лечение или вмешательство благоприятно, полезно, эффективно.

Класс II: доказательства противоречивы и/или существуют противоположные мнения относительно полезности / эффективности данного лечения или вмешательства.

Класс IIa: большинство доказательств / мнений в пользу полезности / эффективности.

Класс IIb: полезность / эффективность не имеет достаточных доказательств или не существует определенного мнения.

Класс III: доказательство и/или общее согласие свидетельствуют о том, что полученное лечение или вмешательство не является полезным / эффективным, и в некоторых случаях может быть вредным.

Побочные эффекты лекарственных средств.

Побочные явления (побочные реакции и последствия медицинских ошибок) отмечаются у 10-30% госпитализированных пациентов. Около 10% обращений обусловлены ухудшением состояния здоровья из-за применения лекарственных средств.

Говоря о побочных эффектах ЛС, следует четко различать следующие понятия:

- **побочный эффект;**
- **нежелательное явление;**
- **нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС;**
- **токсический эффект (передозировка).**

Побочный эффект лекарственной терапии - любое явление, развивающееся при назначении лекарственной терапии или ее отмене, непосредственно не связанное с целями лекарственной терапии.

Побочный эффект может быть:

- **желательным**, способствующим скорейшему выздоровлению пациента, улучшающим качество терапии, повышающим комплаенс и т.д.;
 - **нежелательным**, ухудшающим состояние пациента, приводящие к появлению осложнений, снижающим комплаенс и т.д.;
 - **индифферентным**, непосредственно не сказывающимся на состоянии пациента.
- Нежелательное явление** - любое неблагоприятное явление, возникающее при приеме лекарственного средства, вне зависимости от связи с приемом лекарственного средства.

Если существует связь между нежелательным явлением и приемом лекарственного средства, то говорят о нежелательной (неблагоприятной) реакции.

Нежелательная (неблагоприятная) реакция на ЛС – вредный и непредсказуемый ответ на прием лекарственного средства в обычных дозах для профилактики, диагностики, терапии или изменения физиологической функции.

Критерии связи - ЛС – нежелательная реакция (Таблица 8):

Достоверной – установленной в соответствии с правилами математической статистики (выборка или длительное наблюдение).

Вероятной – выявленной на нерепрезентативной выборке или непродолжительном наблюдении.

Возможной – не подтвержденной статистически, однако, отмеченной при анализе истории болезни.

Сомнительной – предполагаемой на основании мнения экспертов и не подтвержденной статистически и при анализе истории болезни.

Таблица 8 - Критерии связи лекарственное средство – нежелательная реакция

Показатели	Достоверная	Вероятная	Возможная	Сомнительная
Временная взаимосвязь	да	да	да	нет
Объяснение сопутствующей патологией / приемом других ЛС	нет	нет	возможно	да
Положительные результаты отмены	да	да	данные отсутствуют/сомнительны	нет /данные отсутствуют
Положительные результаты повторного назначения	да	не назначалось/не известно	не назначалось/не известно	нет /данные отсутствуют

Фармаконадзор – непрерывный мониторинг нежелательных эффектов и других аспектов безопасности лекарственных средств, уже существующих на рынке. На практике фармаконадзор почти исключительно касается систем спонтанных сообщений, позволяющих профессионалам здравоохранения и всем прочим сообщать о возникновении нежелательных реакций лекарственных средств в центральную организацию (Рисунок 3, Таблица 9).

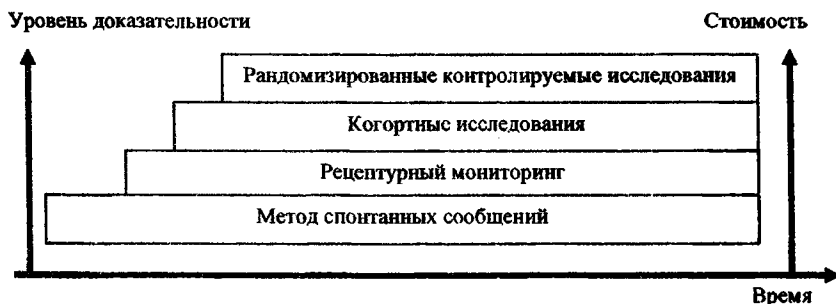


Рисунок 3 – Структура мониторинга нежелательных реакций лекарственных средств

Серьезные нежелательные реакции:

- смерть;
- возникновение угрожающего жизни состояния;
- инвалидизация;
- госпитализация или продление госпитализации;
- врожденные аномалии и уродства развития плода;
- новообразования.

Токсический эффект при применении ЛС развивающийся при использовании высоких доз (превышения минимальной токсической концентрации ЛС в крови) и не развивающийся при применении терапевтических дозировок. В этом случае ЛС оказывает прямое действие, с прямым повреждением тканей (пример: гепатотоксичность парацетамола, ототоксичность аминогликозидов).

К токсическим эффектам относится также использование обычных дозировок лекарственных средств теми пациентами, которым следует назначать меньшие дозы (почечная и печеночная недостаточность, гипоальбуминемия и др.).

Передозировка – предсказуемый токсический эффект, который возникает при приеме лекарственного средства в дозах, превышающих терапевтический диапазон для данного пациента.

Отравление – превышение максимально допустимой дозы, сопровождающееся клинически неблагоприятными для пациента проявлениями.

По частоте встречаемости FDA выделяет следующие нежелательные реакции:

- *частые*, более 1 случая на 100 назначений (более 1% случаев);
- *нечастые*, 1 случай на 100-1000 назначений (0,1-1% случаев);
- *редкие*, менее 1 случая на 1000 назначений (менее 0,1% случаев).

КИ, основанные на принципах доказательной медицины, определяют вероятность предсказания переносимости человеком на 65-70%. КИ выявляют риск частых и нечастых нежелательных побочных реакций (> 0,1%-1% случаев). Постмаркетинговые КИ выявляют риск редких и очень редких нежелательных побочных реакций (< 0,02% случаев).

Существует мнемоническое правило «1/3N» или «правило трех»: для выявления (с вероятностью 95%) нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой 1/N, необходимо наблюдать в три раза больше пациентов (3 x N). Иллюстрация этого правила приведена в Таблице 10. Для нежелательных лекарственных реакций, которые встречаются с частотой 2/N и 3/N, это правило не работает.

Таблица 10 – Правило «1/3N»

Частота встречаемости (1/N)	Минимальное число потребителей ЛС для выявления 1-3 случаев нежелательных реакций		
1 на 100	300	480*	650**
1 на 200	600	960*	1300**
1 на 1000	3000	4800*	6500**
1 на 2000	6000	9600*	13000**
1 на 10 000	30 000	48 000*	65 000**

Примечания: * частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций 2/N;

** частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций 3/N.

Типы нежелательных реакций на лекарственные вещества.

- *тип А* - частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛВ, могут наблюдаться у любого индивидуума (составляют 85% случаев);
- *тип В* - нечастые, непредсказуемые реакции, встречающиеся только у чувствительных людей (составляют 10-15% случаев);
- *тип С* - реакции, связанные с длительной терапией (лекарственная зависимость);

- тип D - канцерогенные и тератогенные эффекты ЛВ.

Структура различных типов нежелательных реакций представлена в Таблице 11.

Нежелательные побочные реакции (НПР) в США занимают 4-6 место в структуре летальности среди госпитализированных пациентов (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли, болезни легких, травмы) и уносят около 200 тысяч жизней ежегодно.

Частота развития НПР в развитых странах мира составляет: в США 10% от числа госпитализированных пациентов, в Великобритании – 5%, в Швейцарии – 6,4%, в Германии – 7,8%.

Таблица 11 – Классификация нежелательных реакций в зависимости от побочных эффектов

Тип нежелательной реакции	Структура нежелательных реакций
А	<ul style="list-style-type: none"> - токсичность, связанная с передозировкой ЛВ (например, гепатотоксичность высоких доз парацетамола); - второстепенные побочные эффекты (например, седативный эффект антигистаминных ЛВ); - вторичные побочные эффекты (например, дисбактериоз при использовании антибиотиков); - токсичность, связанная с лекарственными взаимодействиями (например, ПД теофаллина при взаимодействии с эритромицином).
В	<ul style="list-style-type: none"> - лекарственная непереносимость; - идиосинкразия; - гиперчувствительность (иммунологическая); - псевдоаллергические реакции (неиммунологические).
С	<ul style="list-style-type: none"> - лекарственная зависимость; - синдром отмены (рикошета); - толерантность.
Д	<ul style="list-style-type: none"> - канцерогенные эффекты; - мутагенные эффекты; - тератогенные эффекты.

Причины роста неблагоприятных побочных реакций ЛС:

- Внедрение в медицинскую практику большого числа фармакологических ЛС, обладающих высокой биологической активностью;

- Сенсибилизация населения к биологическим и химическим веществам;

- Нерациональным использование лекарственных средств;

- Медицинские ошибки;

- Применение некачественных и фальсифицированных ЛС.

Факторы, способствующие росту числа НПР:

- Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств;

- Самолечение и реклама ЛС;

- Воспроизведенные (генерические) ЛС;

- Биологически активные добавки (БАД);

- Фальсифицированные лекарства.

Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств.

В качестве примера приведем США, где срок экспертной оценки и регистрации ЛС сократился в 3 раза. Это привело к тому, что с сентября 1997 года по сентябрь 1998 года пять ЛС были изъяты с фармацевтического рынка вследствие обнаружения у них сер-

езных НПР. Среди них оказался **терфенадин** (селдан; смертельные аритмии при совместном применении с другими ЛС) и **бромфенак натрия** (дуракт; 20 серьезных поражений печени, 4 пациента умерли от печеночной недостаточности, остальным пациентам потребовалась пересадка печени).

Существует всеобщее заблуждение: если ЛС разрешено для применения, то оно всесторонне изучено, и его безопасность полностью отражена в инструкции. Клинические испытания не могут выявить все побочные эффекты, т.к. они ограничены условиями (в среднем в КИ участвуют до 2000-3000 пациентов). Истинная безопасность лекарства может быть выяснена только в широкой медицинской практике (постмаркетинговых исследованиях).

Самолечение и реклама ЛС в определенной степени повышает риск развития НПР. Это связано с рядом факторов:

- Применение высокоактивных ЛС (оральные контрацептивы, НПВС и др.) в условиях самолечения;
- Безудержная реклама без должного информирования потребителей о противопоказаниях, побочных эффектах, взаимодействиях с ЛС и пищевыми продуктами;
- Многочисленные синонимы ЛС.

Существует классическая схема получения ЛС с помощью выписывания рецепта врачом. Врач, после обследования пациента и установления диагноза, выписывает рецепт. Пациент с рецептом идет в аптеку и покупает ЛС, которые написаны на рецептурном бланке (Рисунок 4).

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большое количество ЛС безрецептурного отпуска. По этой причине, пациент может без консультации врача прийти к провизору и получить ЛС безрецептурного отпуска. По этой причине 80% пациентов считают что провизор - надежный источник информации о ЛС (Рисунок 15).

Для правильного назначения ЛС необходимо знать как профиль лекарства (информацией хорошо владеет провизор), так и профиль пациента (информацией хорошо владеет лечащий врач; см. главу 1). Поэтому, прежде чем начать принимать ЛС, в том числе и безрецептурного отпуска, необходимо проконсультироваться с врачом. Главная трудность самолечения - адекватная информация для пациентов.

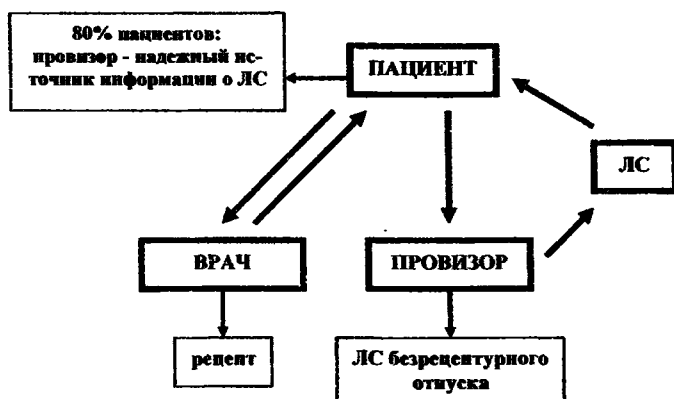


Рисунок 4 – Варианты получения лекарственного средства (ЛС) пациентом

Воспроизведенные (генерические) ЛС.

Лекарственное средство на рынке может быть представлено в двух видах:

- инновационное (брендовое, оригинальное) лекарственное средство;
- генерическое (дженерическое, воспроизведенное) лекарственное средство.

Инновационное лекарственное средство – лекарство, которое первым получило разрешение на продажу, производится фирмой-разработчиком, которая открыла данное соединение и провела его всестороннее изучение (Таблица 12).

Таблица 12 – Общая схема исследования инновационного лекарственного средства

Открытие лекарства		Разработка лекарства	Клиническое применение		
Исследование in vitro (1,5-2 года)	Испытания на животных (2-2,5 года)	Клинические испытания (4-5 лет)	Регистрация и выход ЛС на рынок (2-2,5 года)	Фаза IV (постмаркетинговые исследования или надзор – постоянно)	
Биологические продукты	Эффективность Селективность Механизм	Фаза I (является ли вещество безопасным? 20-80 здоровых добровольцев)	Оформление документов	ЛС на рынке до истечения срока действия патента (7-8 лет)	ЛС на рынке после истечения срока действия патента ЛС становится доступным в форме генериков
Лекарственная субстанция, отобранное вещество	Фармакокинетика Фармакодинамика Токсикология	Фаза II (оказывает ли вещество действие, на которое рассчитывали? 200-800 пациентов с конкретным заболеванием)			
Химический синтез		Фаза III (оказывается ли вещество эффективным при двойном слепом контроле? 1000-4000 пациентов в разных центрах, иногда до 10000-15000 пациентов – мега-исследования)			

Процесс создания и исследования инновационного ЛС длительный, сложный и трудоемкий. Только 1 из 250 параллельных проектов по созданию нового ЛС достигает клинического применения (Таблица 13).

Таблица 13 – Количество параллельных проектов для вывода на рынок 1 ЛС

Этапы исследования	Число проектов	Вероятность успеха
Исследования in vitro	250	4%
Испытания на животных (доклиника)	10	10-50%
Фаза 1	5	20-50%
Фаза 2	3	33%
Фаза 3	1	25%

Генерическое лекарственное средство – лекарство, обладающее доказанной биологической эквивалентностью с оригинальным лекарством, производится без лицензии от компании, владеющей правами на оригинальное ЛС, и продается после истечения срока действия патента.

«Брендированные» генерики – генерические лекарственные средства, которые имеют запатентованное название и продаются на фармацевтическом рынке более 10 лет.

«Супергенерики» – ряд давно внедренных на фармацевтический рынок лекарственных средств, которые с появлением новых технологий удалось усовершенствовать, повысив их биодоступность по сравнению с оригинальными лекарственными средствами.

Сектор генериков на мировом фармацевтическом рынке:

- Страны ЕС – 35%-60%
- Канада – 64%
- Япония – 30%
- Россия – 78%
- Украина – 72-80%
- Белоруссия – 78-83%

По данным Бюджетного управления конгресса США, применяя высококачественные генерики (класс А), американцы ежегодно экономят 8-10 млрд. долларов.

Испытания генериков.

Генерические лекарственные средства не требуют полной программы исследований. Для их регистрации достаточно представления отчета о фармацевтической эквивалентности (соответствие требованиям фармакопейных статей и тест сравнительной кинетики растворения) и отчета о биоэквивалентности или сравнительной биодоступности.

Генерическое ЛС – ЛС, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и эквивалентное оригинальному лекарственному средству.

Типы эквивалентности ЛС:

- химическая эквивалентность;
- фармацевтическая эквивалентность;
- биоэквивалентность;
- терапевтическая эквивалентность.

Биоэквивалентными считаются ЛС, если они имеют:

- фармацевтическую эквивалентность;
 - одинаковую биодоступность (различия площадей под фармацевтическими кривыми (AUC) не более 20%);
 - практически одинаковую эффективность.
- Терапевтически эквивалентными считаются ЛС, если они имеют:
- одно и то же действующее вещество;
 - одинаковую клиническую эффективность.

Основной аспект качества генерического ЛС – терапевтическая взаимозаменяемость. Только в том случае, если генерик полностью эквивалентен инновационному ЛС и при этом обладает лучшими фармакоэкономическими характеристиками, его использование будет полезно как для отдельного пациента, так и для здравоохранения в целом.

При всех методах оценки взаимозаменяемости генериков основной задачей является выбор референтного ЛС (ЛС сравнения, comparator product). Наилучшим вариантом в качестве референтного ЛС является выбор оригинального (инновационного) ЛС, однако это не всегда выполнимо. В различных нормативных документах (ВОЗ, FDA, МЗиСР РФ) приведены разные подходы к решению данной проблемы.

В Российской Федерации референтным ЛС является соответствующее оригинальное ЛС, зарегистрированное в Российской Федерации, или аналог (генерик), получивший наиболее широкое медицинское применение в РФ. Содержание действующего ве-

щества в исследуемом лекарственном средстве и ЛС сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

В США FDA подготовило обновляемый документ "Получившие разрешение на маркетинг ЛС с оценками терапевтической эквивалентности" ("Оранжевая книга"). В списке референтные ЛС, с которыми заявители должны сравнивать свои продукты при помощи исследований биоэквивалентности, помечены свовом "yes" в соответствующей колонке (бренды и высококачественные дженерики).

ВОЗ предлагает следующий алгоритм выбора ЛС сравнения:

1. Зарегистрированное к медицинскому применению в данной стране инновационное ЛС (если такого ЛС нет, то переходят к 2 этапу).

2. Лекарственное средство из Перечня ЛС сравнения ВОЗ, приобретенное в данной стране (высококачественный генерик; если такого ЛС нет, то переходят к 3 этапу).

3. Инновационное ЛС, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества ЛС, приобретенное на фармрынке той же страны (если такого ЛС нет, то переходят к 4 этапу).

4. Широко распространенное, зарегистрированное для медицинского применения в стране с высоким уровнем контроля качества лекарственных средств воспроизведенное ЛС (генерик) с достоверными данными об эффективности и безопасности.

Таким образом, согласно нормативным документам ВОЗ в качестве референтного ЛС можно использовать как оригинальное, так и генерическое лекарственное средство. Следует помнить о том, что при использовании в качестве ЛС сравнения генерика необходимо иметь достоверные данные о его эффективности (результаты БЭИ, в том числе и данные о референтном ЛС). При отсутствии данных БЭИ генерического референтного ЛС исследованный генерический продукт может оказаться низкого качества (Таблица 14).

Таблица 14 – Использование в качестве ЛС сравнения генерика при наличии достоверных данных об его эффективности (наличие результатов БЭИ)

ЛС сравнения	БЭИ	Результат БЭИ
Брэнд	Генерик №1	Генерик №1 - ПФК 80%
Генерик №1	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №2	Генерик №2 - ПФК 72% (теоретический расчет)
Брэнд	Генерик №3	Генерик №3 - ПФК 95%
Генерик №3	Генерик №4	Генерик №2 - ПФК 90%
Брэнд	Генерик №4	Генерик №4 - ПФК 86% (теоретический расчет)

Примечание: ПФК – площадь под фармакологической кривой

Как следует из Таблицы 14 генерик №2 не имеет одинаковой биодоступности (различия площадей под фармацевтическими кривыми (ПФК) более 20%) с брэндом, а по результатам БЭИ с использованием в качестве референтного ЛС генерика №1, генерик №2 является биоэквивалентным.

Следовательно, недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности инновационного ЛС на генерики (необходимо иметь данные БЭИ и постмаркетинговых исследований генериков). Необходимо иметь базу данных для врачей и провизоров по оригинальным и воспроизведенным лекарственным средствам.

Лекарственные травы и БАД.

В банке данных ВОЗ в настоящее время имеется 15000 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях, вызванных лекарственными травами.

Биологические активные добавки (БАД):

- В их состав могут входить высокоактивные лекарства и токсические примеси (например, аristoloxиевая кислота, обладающая нефротоксичными и канцерогенными свойствами, запрещена в Австралии, Германии, Египте, Венесуэле, Великобритании);

- В информационных материалах нет полных сведений о составе и количестве входящих ингредиентов;

- Нет сведений о противопоказаниях к назначению;

- Нет сведений о взаимодействиях компонентов БАД с ЛС;

- Не всегда доказана безопасность компонентов БАД для беременных и плода;

- Нет четких доказательств их эффективности при использовании по предлагаемым показаниям.

Раздел II

Частные вопросы клинической фармакологии

Глава 4

Клиническая фармакология противогипертензивных средств (ПГС)

У взрослого населения артериальная гипертензия (АГ) встречается в 15-20% случаев. Согласно международным рекомендациям (1999, 2000 гг.) среди нормального артериального давления (АД) выделяют:

- оптимальное: систолическое (САД) меньше 120 и диастолическое (ДАД) - 80 мм. рт. ст.;

- нормальное: САД менее 130, а ДАД – менее 85 мм. рт. ст.;

- высокое нормальное: САД равно 130-139, а ДАД - 85-89 мм.рт.ст.;

- по уровню АД выделяют 3 степени гипертонии:

I ст. : САД равно 140-159, а ДАД - 90-99 мм. рт. ст.

II ст. : САД равно 160-170, а ДАД - 100-109 мм. рт. ст.

III ст.: САД равно или превышает 180, а ДАД - 110 мм. рт. ст. и выше.

Согласно приказу МЗ РБ № 225 от 3.09.2001г «О совершенствовании организации выявления, динамического наблюдения и лечения больных с артериальной гипертензией» классификация артериальной гипертензии у лиц старше 18 лет представлена в Таблице 15.

Таблица 15 – Классификация артериальной гипертензии по уровню АД у лиц старше 18 лет

Категории	Систолическое АД мм.рт.ст.	Диастолическое АД мм.рт.ст.
Нормальное	< 130-139*	< 85-89
Артериальная гипертензия		
Степень I	140-159	90-99
Степень II	160-169	100-109
Степень III	> 180	> 110
Изолированная систолическая гипертензия	> 140	< 90

Примечание: * - уровень АД 130-139 мм.рт.ст. и 85-89 мм.рт.ст. считается «повышенным нормальным»

АГ I степени при наличии факторов риска ССЗ, поражения органов-мишеней (сердца, сосудов, сосудов сетчатки глаза, ЦНС, почек) и/или сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний требует фармакологической коррекции.

При II степени АГ имеются признаки поражения органов-мишеней, а при III степени - их повреждение и формирование орган-ассоциированных заболеваний.

Для удобства восприятия действия противогипертензивных средств (ПГС) приводим сокращенную схему регуляции АД (Рисунок 5).

Из данной схемы видно, что АД обеспечивается величиной сердечного выброса или ударного объема (УО) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС). Оба этих фактора находятся под контролем симпатoadрениальной (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Через β_1 -АР юкта-гломерулярного аппарата (ЮГА) почек обе системы функционально связаны между собой.

Установлено, что при снижении САД на 13, а ДАД – на 6 мм. рт. ст. риск развития инсульта уменьшается в среднем на 40%, а инфаркта миокарда – на 16%. Даже сниже-

ние АД на 2 мм. рт. ст. по данным метаанализа 1 млн. пациентов АГ уменьшает риск смерти от ИБС и инсульта соответственно на 7% и 10%.

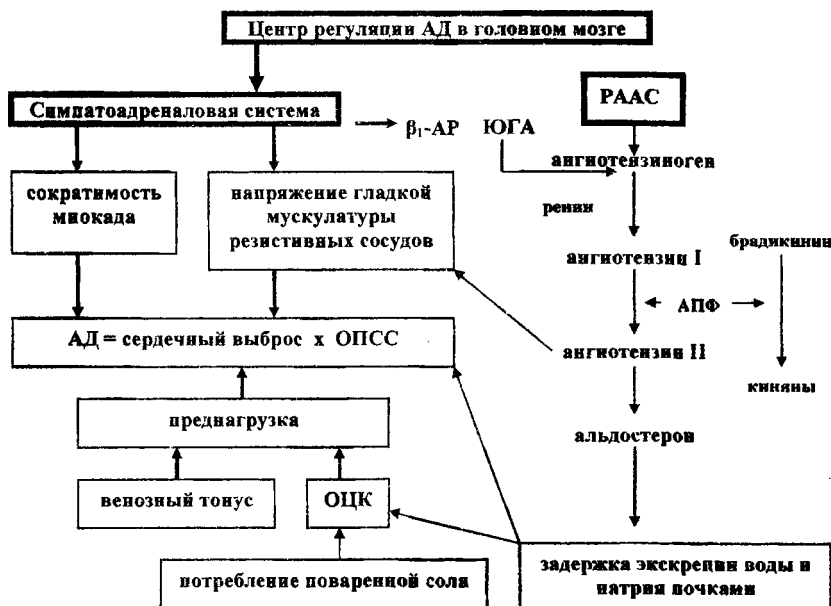


Рисунок 5 – Схема регуляции артериального давления

Клинико-фармакологические требования к противогипертензивным средствам:

- должны снижать (нормализовывать) АД без нарушения качества жизни пациента
- не должны вызывать ортостатического коллапса
- должны иметь длительный Т-50
- не должны вызывать нарушений в обмене веществ
- должны обладать кардио-, вазо-, церебро- и нефропротективным действием
- способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с АГ
- не вызывать привыкания и зависимости
- иметь оптимальное соотношение эффективности действия и стоимости.

Современные противогипертензивные средства (ПГС) появились в начале 60-х годов прошлого столетия. Начало этому было положено использованием для лечения АГ диуретиков и β -АБ. До сих пор эти ЛС относятся к «золотому стандарту» лечения АГ и сердечно-сосудистых заболеваний. В дальнейшем были предложены блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция - АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА). Кроме этого, используются центральные симпатомиметики и периферические α -адреноблокаторы, которые в Европе считаются резервными.

Гуанетидин (октадин) и ганглиоблокаторы быстро и значительно снижают АД, но существенно нарушают качество жизни пациентов, что побудило врачей отказаться от их применения. Оростатическое снижение АД чаще всего вызывают ПГС уменьшающие преднагрузку. Это α -АБ и иАПФ. Потенциально такое осложнение могут вызвать все ПГС. Поэтому в самом начале лечения следует начать прием ЛС с малой дозы, луч-

ше в выходной день, когда пациент находится дома. При отсутствии ортостатического коллапса на первую дозу («синдром первой дозы») переходят на обычную дозировку. ПГС с длительным Т-50 предупреждают сердечно-сосудистые осложнения в утренние часы и появление кризов в течение суток в связи с невозможностью прогнозировать стрессовые воздействия на пациента. Кроме этого, одно или двукратный прием ЛС способствуют приверженности к лечению. Известно, что α -АБ, тиазидоподобные диуретики (индапамид), АК и иАПФ улучшают липидный обмен, либо не влияют на обмен липидов. Тиазидные диуретики и β -АБ оказывают негативное влияние на данный вид обмена веществ. Что касается диуретиков, то важным фактором является величина дозы. Между наличием ГЛЖ и уровнем АД не всегда прослеживается прямая связь. На формирование ГЛЖ влияют многие факторы, как неизменяемые (возраст, пол, раса, гены), так и потенциально изменяемые (избыточная масса тела, повышенное употребление соли), а так же ряд биохимических веществ (катехоламины, АГТ-II, альдостерон, эндотелин I). ГЛЖ способствует развитию различных патологических изменений в сердце:

- ишемия миокарда \rightarrow стенокардия \rightarrow инфаркт миокарда
- диастолическая дисфункция \rightarrow систолическая дисфункция миокарда \rightarrow ХСН
- желудочковые аритмии \rightarrow внезапная сердечная смерть (ВСС)

У лиц с семейной артериальной гипертензией иногда ГЛЖ находят раньше повышения АД. Нормализация массы ЛЖ при его гипертрофии в 4 раза уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время выявлено, что все основные группы ПГС уменьшают ГЛЖ, в том числе и диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, но не фуросемид). По степени влияния на ГЛЖ ПГС располагаются так: АК \geq иАПФ $>$ диуретики $>$ α -АБ $>$ β -АБ (1998). Это данные за предшествующие пятилетние наблюдения. В связи с длительным (пожизненным) применением ПГС необходимо принимать меры по предупреждению развития привыкания. ПГС, при монотерапии не только снижают АД, но и способны нормализовать АД у 50-80% лиц с АГ I-II ст. АГ. В других случаях целесообразно использовать комбинации ПГС. Об этом не следует забывать при выборе индивидуальной антигипертензивной терапии. Важную роль играет стоимость ЛС.

Принципы лечения АГ:

- устранение или коррекция управляемых факторов риска
- ежедневная физическая нагрузка на свежем воздухе по 30-45 мин., плавание или ходьба в течение 1 часа в день
- постепенное снижение массы тела
- уменьшение употребления поваренной соли (снижение соли с уровня 10,5 г. до 4,7 – 5,5 г. в день в среднем ведет к снижению АД на 4-6 мм. рт. ст.)
- ограничение употребления алкоголя до 60 мл/сутки мужчинам и 30 мл/сутки женщинам
- немедикаментозное лечение (фитотерапия, дыхательные техники, определенные виды массажа, определенные психотерапевтические техники)
- индивидуальный подбор стартового ЛС и режима его дозирования.

Цели лечения:

- улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациента с АГ
- максимальное снижение риска развития осложнений АГ
- снижение инвалидности и смертности

Главная цель терапии – снижение АД до 130/80 мм.рт.ст. и ниже, а у пациентов с сахарным диабетом до 125/75 мм.рт.ст.

На риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ влияют степень повышения АД и его стадия, наличие таких факторов риска, как возраст (старше 55 лет у мужчин и старше 65 лет у женщин), курение, дислипидемия, семейный неблагоприятный сердечно-сосудистый анамнез (генетический фактор), абдоминальное ожирение. Большое значение на прогноз АГ оказывают ассоциированные клинические состояния:

- мозг: ишемический или геморрагический инсульты, транзиторная ишемия мозга;

- сердце: инфаркт миокарда, стенокардия, ХСН, аритмии;
- почки: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (\uparrow креатинина крови);
- болезни периферических артерий;
- тяжелая ретинопатия: кровоизлияние / экссудаты сетчатки, отек соска зрительного нерва;

Другие изменения на глазном дне не должны учитываться, т.к. они наблюдаются у здоровых лиц старше 50 лет.

Диуретики.

Диуретики для лечения АГ начали использоваться с 60-х годов. Механизм гипотензивного действия сводится к:

- уменьшению объема ОЦК
- снижению содержания натрия в стенках сосудов (увеличивается их просвет из-за снижения набухания и уменьшения реакции на норэпинефрин и ангиотензин II).

По величине Т-50 различают диуретики короткого действия (фуросемид), средней продолжительности действия (гидрохлортиазид) и длительного действия (индапамид). По ряду параметров фуросемид ($T_{1/2} = 6$ ч) сильнее других диуретиков активизирует ЮГА, не уменьшает ГЛЖ и не соответствует КФ требованиям предъявляем к ПГС.

В настоящее время фуросемид применяется для купирования гипертонических кризов. Этапным ПГС для постоянной ежедневной терапии АГ из группы диуретиков является тиазидоподобное лекарственное средство индапамид (арифон, индан, индапен, индапафон). Существенное преимущество индапамида в сравнении с гидрохлортиазидом и фуросемидом в том, что он обладает метаболическим и сексуальным нейтралитетом и не оказывает влияния на уровень калия в крови. В отличие от гидрохлортиазида индапамид дополнительно снижает уровень ионнообменного кальция в гладкой мускулатуре резистивных сосудов, что еще в большей степени уменьшается ОПСС. Гидрохлортиазид действует на нефрон после *macula densa* (плотное пятно, химический центр регуляции активности или синтеза ренина) и в связи с этим в меньшей степени активизирует ЮГА, чем фуросемид. Суточная доза гидрохлортиазида для лечения АГ составляет 12,5-25 мг в один-два приема (утром и/или днем). Доза индапамида составляет 1,5-2,5 мг один раз в сутки утром.

Диуретики хорошо переносятся. Побочные реакции обычно определяются дозой лекарственного средства. Диуретики могут вызывать гипокалиемию, чрезмерное снижение АД, обострение подагры, реже импотенцию, аллергические кожные реакции, нарушения обмена липидов и углеводов. Есть сообщения об увеличении риска онкозаболеваний почек при длительном применении диуретиков.

В России в 63% случаях используются индапамид и его ретардированные формы. Гидрохлортиазид применяется в 31% случаев и фуросемид в 6% (данные на 2009 г.).

Бета-адреноблокаторы.

В начале 60-х годов (1963-64 гг.) в Великобритании под руководством профессора Джеймс Блэка был создан первый β -АБ - пропранолол. В 1988 году за синтез пропранолола, а также за синтез циметидина он был удостоен Нобелевской премии.

Многоцентровые контролируемые исследования доказали эффективность β -АБ в лечении АГ. Они наряду с диуретиками способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов и снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений АГ. β -АБ являются аналогами эпинефрина (адреналина) и норэпинефрина (норадреналина) с небольшими изменениями в химической структуре, вследствие чего вместо стимуляции β -АР происходит их селективная блокада. В организме имеются различные типы β -рецепторов, которые распространены неравномерно: в миокарде и в ЮГА преобладают β_1 -АР, в других внутренних органах и сосудах – β_2 -АР.

Бета-адреноблокаторы составляют основу лечения сердечно-сосудистой патологии. β -АБ снижают АД вследствие блокады β_1 -АР миокарда (уменьшаются сократи-

мость миокарда и частота сердечных сокращений, что снижает УО на 15-20%) и ЮГА (на 60% уменьшается уровень активного ренина), а также в результате перестройки барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса. Кроме этого, снижение АД осуществляется за счет блокады центрального звена САС и, прежде всего, при использовании липофильных ЛС.

В России на 2009 год используются в 26% случаях бисопролол, в 22% - метопролол и в 17% - небиволол.

В настоящее время на аптечном рынке представлено большое количество лекарственных средств из группы β -АБ. Степень селективности ЛС к адrenoрецепторам и некоторые фармакокинетические параметры β -АБ представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 - Степень селективности β -адреноблокаторов к адrenoрецепторам

Лекарственное средство	Степень селективности
Prazosin, Terazosin, Doxazosin	$\alpha_1 \gg \alpha_2$
Phenoxybenzamine	$\alpha_1 > \alpha_2$
Phentolamine	$\alpha_1 = \alpha_2$
Rauwolfscine, Yohimbine, Tolazoline	$\alpha_2 \gg \alpha_1$
Labetalol, Carvedilol	$\beta_1 = \beta_2$
Metoprolol, Acebutolol, Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Celiprolol, Esmolol	$\beta_1 \gg \beta_2$
Propranolol, Carteolol, Penbutolol, Pindolol, Timolol	$\beta_1 = \beta_2$
Butoxamine	$\beta_2 \gg \beta_1$

Таблица 17 - Основные фармакокинетические параметры β -адреноблокаторов

МНН	Липофильность	Местное анестезирующее действие	T-50 (часы)	Связь с белками (%)	Биодоступность (%)	ВСА*	Выведение (%)	
							печенью	почками
Атенолол	низкая	нет	6-9	5	40-50	нет	10	90
Бетаксолол	низкая	слабое	15-20	50	90	нет	25	75
Бисопролол	низкая	нет	10-12	30	90	нет	50	50
Метопролол	умеренная	есть	3-4	10	50	нет	100	0
Пропранолол	высокая	есть	2-5	93	30-40	нет	100	0
Соталол	низкая	нет	7-18	0		нет	20	80

Примечание: *ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность.

В РБ ещё недавно одним из самых популярных ЛС был атенолол, однако нет доказательной базы о его влиянии на продолжительность жизни пациентов с АГ. Перспективными ЛС считаются бетаксолол (локрен) и бисопролол (конкор). По сравнению с атенололом бетаксолол обладает более выраженным противоишемическим действием и его эффективность достигает у 80% лиц с АГ I-II ст. В то же время сообщается, что брадикардический эффект бетаксолола опережает противогипертензивное и антиангинальное действие. Более перспективным считается бисопролол, обладающий максимальной селективностью β_1 -АР. ЛС показано при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, снижая более чем на 30% смертность пациентов от последней патологии. Бисопролол обладает стойким, равномерным гипотензивным и антиангинальным эффектами в течение суток после однократного приема 5-10 мг. Сообщается о хорошей переносимости ЛС у пожилых лиц, курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, при наличии дислипидемии, патологии печени и почек. В США бисопролол применяется у пациентов с инфарктом миокарда на фоне бронхиальной астмы.

Интересен небиволол (Нобелевская премия за 1998 г.). Это суперселективный β_1 -АБ (селективность 1:293), с особым механизмом действия. Как и другие β -АБ небиволол представляет собой рацемическую смесь: D-изомер обладает β -блокирующим эффектом, а L-изомер высвобождает из эндотелия сосудов оксид азота. Небиволол уменьшает ЧСС и ОПСС, но увеличивает УО. Частота ПР не отличается от таковой на фоне приема плацебо. Пока достоверных данных его эффективности при СС патологии нет.

По дополнительным КФ эффектам различают «чистые» β -АБ и ЛС с частично стимулирующим действием на ССС (ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность). Последний эффект обусловлен наличием дополнительной боковой химической группы. Это действие проявляется при снижении активности β -АР (в покое). С наличием ВСА в β -АБ связывают их меньшее влияние на ЧСС, на сократимость миокарда. При физической или психологической нагрузке «срабатывает» блокирующее действие, а в покое - частично стимулирующее. Наиболее известные ЛС этой подгруппы: пиндолол, целипролол. Лекарственные средства не оказывают протективного действия при ИБС, ХСН.

Существуют селективные β -АБ (действуют преимущественно на β_1 -АР) и неселективные β -АБ (действуют как на β_1 -АР, так и на β_2 -АР). К первой группе относятся большинство ЛС, ко второй - пропранолол, пиндолол, окспренолол. Селективность носит условный характер, так как с увеличением дозы она уменьшается. Блокада β_2 -АР способствует проявлению только соответствующих побочных реакций (ПР) ЛС.

ЛС карведилол обладает β_1 , β_2 и α -блокирующими эффектами, что очень полезно при систолической СН. Действует как за счет прямого уменьшения работы сердца, так и за счет периферической вазодилатации резистивных сосудов.

По растворимости β -АБ в жидкостях организма различают: липофильные (пропранолол, метопролол, талинолол, окспренолол), гидрофильные (атенолол, надолол, соталол) и липогидрофильные (бисопролол, ацебутолол, пиндолол). Первая группа хорошо всасывается в кишечнике, метаболизируется в печени на 80-100%. ЛС хорошо проникают через ГЭБ. При патологии печени следует уменьшить дозу этих средств или их вообще не назначать при АГ. Назначение гидрофильных ЛС ограничивают при почечной недостаточности.

Чувствительность β -АР с возрастом понижается, однако кардиоселективные ЛС хорошо переносятся и их можно назначать при сочетании АГ и ИБС лицам пожилого возраста. Кроме этого имеются и другие клинически значимые эффекты этих средств:

- тормозят синтез АГТ-II в сосудах;
- стимулируют синтез простациклина эндотелием сосудов;
- усиливают секрецию предсердного натрийуретического фактора в ответ на физическую нагрузку;
- усиливают моторику ЖКТ;
- расслабляют детрузор мочевого пузыря, особенно на фоне психо-эмоционального стресса (плохо действуют при ДГПЖ);
- уменьшают секрецию слезных желез, особенно у лиц, пользующимися контактными линзами.

Показания к назначению β -АБ:

- АГ, особенно при повышенном тоне СНС. Эффект оценивается к концу 2-3 недели. Не рекомендуется назначать пропранолол, окспренолол, атенолол. Однако это не касается метопролола и β -АБ, дополнительно расширяющих сосуды за счет других механизмов действия (небиволол, карведилол). Роль их в лечении АГ доказана (класс рекомендаций А, уровень доказательности I);

- стенокардия напряжения (при стабильной стенокардии это ЛС первого ряда);
- острый инфаркт миокарда;
- профилактика желудочковых и суправентрикулярных аритмий;

- первичная профилактика инсульта и ИБС у лиц с АГ;
- профилактика повторного инфаркта миокарда;
- ХСН (карведилол, метопролол, бисопролол – уменьшают смертность на 34-35%);
- системные заболевания с повышенным тонусом СНС: тиреотоксикоз, алкогольная абстиненция, эссенциальный тремор);

- другие показания: расслабляющая аневризма аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, дигиталисная интоксикация, пролапс митрального клапана, тетрада Фалло, митральный стеноз с тахиформой фибрилляции предсердий, профилактика мигрени, синдром панических расстройств.

Побочные реакции β -АБ носят фармакодинамический и дозозависимый характер.

Побочные реакции, обусловленные блокадой β_1 -АР:

- брадикардия (менее 50 ударов в 1 мин.);
- атрио-вентрикулярная блокада;
- чрезмерное снижение АД;
- снижение сократимости миокарда;
- синдром отмены (при применении этих лекарственных средств увеличивается количество β -АР в миокарде, а при отмене данных ЛС резко повышается ответ организма на катехоламины). Синдром отмены может вызвать АГ криз, инфаркт миокарда, обострение стенокардии, внезапную коронарную смерть.

Побочные реакции, обусловленные блокадой β_2 -АР. Как правило, они возникают там, где имеются исходные (часто клинически скрытые) изменения функции β_2 -АР в том или ином органе, а прием β -АБ лишь манифестирует эти отклонения.

Это:

- усиление дискинезии ЖКТ;
- нарушение периферического кровообращения. Это обусловлено тем, что на фоне гиперреактивности α -АР, имеющей место при сосудистой патологии, реципрочно повышается активность β_2 -АР, а блокада последних снижает их сдерживающее действие. Играет роль также снижение УО.

- нарушение углеводного обмена. При сахарном диабете I типа могут наблюдаться явления гипогликемии из-за выпадения компенсаторного механизма повышения сахара в крови за счет адренергической активации гликогенкиназы печени, при диабете II типа нарушается синтез инсулина и может развиться гипергликемическая кома.

- нарушение липидного обмена;
- приблизительно у 5% пациентов (при приеме пропранолола - у 10-28%) наблюдаются эректильные дисфункции (бисопролол практически этого не вызывает);
- в ранние сроки беременности может быть задержка роста плода, в III триместре ЛС усиливают тонус матки и родовую деятельность. Это свойственно неселективным β -АБ.

- снижение физической работоспособности, повышение утомляемости и общей слабости объясняют уменьшением УО и угнетением липолиза (блокада β_1 -АР миокарда, блокада β_2 -АР в печени);

- ПР со стороны ЦНС чаще наблюдается при применении липофильных β -АБ. Наблюдаются депрессия, кошмарные сновидения и другие симптомы, β -АБ с ВСА могут вызвать тремор конечностей, судорожные подергивания других мышечных групп.

Блокаторы L(long lasting-медленных) кальциевых каналов (антагонисты кальция - АК).

Первым представителем этой группы был верапамил, предложенный в 1962 г. в качестве противоаритмического средства. Только в 1971 г. Fleckenstein раскрыл механизм его действия и ввел понятие «антагонисты кальция».

АК по химической структуре разделены на четыре группы (таблица 18):

- производные фенилалкиламинов: первое поколение - верапамил: второе - галлопамид и др.;

- производные дигидропиридинов: первое поколение - нифедипин; второе – фелодипин (плендил), нимодипин (нимотоп) и др., третье - амлодипин (норваск);
- производные бензотиазидинов: первое поколение - дилтиазем; второе – клентиазем;
- производные дифенилпиперазинов: циннаризин.

Таблица 18 – Классификация антагонистов кальция

ЛС/группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIА (продолгованные)	IIВ (новые)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин- retard, Фелодипин-retard	Фелодипин, Исрадин, Нимодипин, Нитрендипин	Амлодипин, Лацидипин, Лерканидипин
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем-retard	Клентиазем	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил-retard	Галлопамид	
Дифенилпиперазины	Циннаризин			

Последняя группа АК занимает промежуточное положение между двумя предыдущими, ближе стоит к верапамилу, хотя меньше влияет на атрио-вентрикулярную проводимость, меньше снижает сократимость миокарда, и реже вызывает обстипацию. Сравнительные клинические эффекты АК приведены в Таблице 19.

Таблица 19 - Сравнительные клинические эффекты антагонистов кальция

МНН	Вазодилатация	Снижение сократимости миокарда	Брадикардия	Тахикардия	Замедление АВ проводимости	Снижение тонуса ГМ ЖКТ
Верапамил	++	++	++	-	+++	+++
Нифедипин	++++	-	-	++	-	+
Дилтиазем	+++	+	+	-	+	++

АК вызывают и другие эффекты: снижают тонус ГМ пищевода, кишечника, бронхов, матки, причем максимальный эффект присущ верапамилу, а минимальный - нифедипину.

Гипотензивный эффект АК выявлен австрийскими учеными только 1978 году, после чего эти ЛС стали использоваться при лечении АГ. При АГ принимают ретардированные формы верапамила (240-480 мг/сутки) и нифедипина (20-60 мг/сутки), дилтиазема (180-360 мг/сутки) и амлодипина (5-10 мг/сутки).

Механизм снижения АД комбинированный: для верапамила и дилтиазема за счет снижения УО и ОПСС, а для дигидропиридинов за счет вазодилатации вследствие блокады поступления Ca^{2+} в гладкую мускулатуру сосудов через L-потенциал зависимые каналы.

Другие полезные эффекты АК (преимущественно ЛС III поколения – амлодипина):

- предупреждают воздействие на клетку трофических факторов, приводящих к ГЛЖ и сосудов;
- метаболический нейтралитет, не влияют на эректильную функцию;
- обладают противосклеротическим эффектом: замедляют пролиферацию ГМК сосудов, ингибируя гиперплазию интимы артерий, уменьшают способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, обладают антиоксидантным действием, благоприятно влияют на липидный профиль крови (ингибируют экспрессию гена ГМГ-КоА редуктазы и гена ЛНП), стабилизируют плазматические мембраны, тормозят проникновение свободного холестерина в стенку сосудов. В конечном итоге у лиц с ИБС амлодипин достоверно уменьшает толщину комплекса интима-медиа, что уменьшает число случаев

нестабильной стенокардии, ХСН, жизнеоопасных аритмий и внезапной коронарной смерти.

- амлодипин обладает нефропротективным действием. Через 6 недель лечения увеличивается скорость клубочковой фильтрации на 16% (больше, чем у других АК), т.к. амлодипин расширяет не только афферентные, но и в большей степени эфферентные артерии.

- улучшают диастолическую функцию миокарда;
- обладают кардио- и вазопротективными эффектами;
- имеют антиагрегантные свойства.

Наряду с диуретиками, АК эффективны у пожилых пациентов при наличии САГ. Эффект наступает в течение суток, снижение АД происходит плавно и сохраняется длительное время. Нифедипин ГИТС уменьшает степень поражения атеросклерозом сонных артерий, благоприятно влияя на функцию эндотелия.

Фармакокинетика амлодипина:

- биодоступность 60-80%;
- связь с белками плазмы 95-98%;
- постоянный уровень в крови 7-8 дней;
- максимальная концентрация в крови - 6-12 часов;
- биотрансформация происходит в печени;
- T-50 = 35-50 часов;
- начало действия через 6-12 часов, максимальный эффект - на 4-9 день.

Амлодипин безопасен при дисфункции ЛЖ. Его можно комбинировать с другими ЛС (β -АБ, диуретики, иАПФ). Амлодипин имеет оптимальное соотношение цены и качества.

Побочные реакции антагонистов кальция представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Побочные эффекты антагонистов кальция

Эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	++	+++
Головокружение	+	++	+++
Гиперемия кожи	+	++	+++
Сердцебиение	-	+	++
Брадикардия	++	+	-
АВ блокада	++	+	-
Отеки стоп	+	++	+++
Запор	+++	+	-

Описаны случаи избыточного разрастания десен при приеме АК, поскольку ионы кальция играют значительную роль в гомеостазе коллагена. В процессах интерполизации коллагена принимают участие интертриновые рецепторы фибробластов ($\alpha_2\beta$ и α_2). Дефицит кальция ведет к нарушению нормальных механизмов синтеза коллагена и сопровождается деградацией соединительной ткани десны, обусловленного ингибированием фагоцитоза коллагена фибробластами.

Показания к назначению АК:

- АГ, особенно при наличии противопоказаний к применению β -АБ, верапамил и дилтиазем при АГ с тахикардией, а дигидропиридины – с брадикардией;
- вариантная стенокардия;
- при СН с нарушением диастолической функции миокарда;
- при АГ и стенокардии с явлениями инсулинрезистентности;
- верапамил и дилтиазем показаны при суправентрикулярных нарушениях ритма;
- АГ у пациентов пожилого и старческого возраста;
- изолированная САГ;

- АГ на фоне БА или ХОБЛ, обструктивных заболеваний периферических сосудов, у беременных, у лиц после перенесенного инфаркта миокарда, если β -АБ противопоказаны. При сочетании ХОБЛ с АГ лучше назначать амлодипин (улучшает ФВД), чем иАПФ эналаприл, который ухудшает ФВД.

В России согласно 2 редакции рекомендаций по АГ амлодипин включен в перечень стартовых ЛС при АГ.

Абсолютные противопоказания к назначению амлодипина и других антагонистов АГ:

- тяжелый артериальный стеноз;
- обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии;
- кардиогенный шок;
- артериальная гипотензия.

Выделен левовращающий изомер амлодипина – асомекс. Его преимущество перед рацематом:

- обладает большим аффинитетом к Ca-R
- эффективная доза в 2 раза меньше
- в 2 раза уменьшается метаболическая нагрузка на печень
- меньше ПР, обусловленных R(+)-изомером (отеки наблюдаются в 2-3% случаев, вместо 22%).

Ингибиторы АПФ.

В 90-х годах наиболее популярными ПГС стали иАПФ. Попытки воздействия на РААС при АГ предпринимались и раньше. Так, саралазин блокатор и частичный агонист ангиотензин-II (первого подтипа) рецепторов из-за ПР оказался непригодным в клинике, а спиронолактон для лечения АГ в настоящее время не принимается. У женщин он способен вызвать онкологические болезни половых органов. Ряд стран официально запретили применение спиронолактона (верошпирона, альдактона) для лечения АГ у женщин.

Благодаря фундаментальным исследованиям РААС достаточно хорошо изучена. Существует системная и тканевая РААС.

За счет изменения пульсового давления в притекающих к клубочкам почек сосудах активируется ЮГА, что ведет к увеличению выброса активного ренина. Плотное пятно (macula densa) расположено в начальном отделе дистального извитого канальца рядом с ЮГА и играет роль химического регулятора выброса (активации) ренина.

Под влиянием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, который с помощью АПФ переходит в ангиотензин II (иАПФ блокируют цинксодержащий домен АПФ).

Ангиотензин II:

- стимулирует соответствующие рецепторы в сосудах и повышает АД;
- задерживает натрий в почках;
- увеличивает выброс антидиуретического гормона (АДГ);
- вызывает ГЛЖ и гладких мышц сосудов;
- усиливает разрушение брадикинина;
- усиливает выведение норадреналина из нервных окончаний и эндотелина из эндотелиальных клеток;
- за счет увеличения количества альдостерона развивается фиброз миокарда и периваскулярный фиброз, усиление экскреции калия и магния (аритмогенный эффект).

В настоящее время получены ЛС, блокирующие все звенья РААС. Ингибиторы синтеза ренина (или проренина): ремикирен, эналакирен, занкирен, алискирен и др. хотя и обладают высокой гипотензивной активностью, но опыт клинического применения их недостаточен. Блокаторы ангиотензивных рецепторов подтипа (A-I) начали применяться в конце 90-х годов 20 века и их место в лечении АГ пока окончательно не определено.

но. Считается, что предпочтение им отдаётся при появлении кашля на фоне приема ИАПФ.

В настоящее время в России используют более десяти ИАПФ, в РФ несколько меньше (каптоприл, эналаприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл). Лизиноприл является активным метаболитом эналаприла.

По образному выражению профессора Б.А. Сидоренко ИАПФ гасят «гуморальный пожар в организме», уменьшая избыточную активность САС и РААС. Из-за подавления РААС, достигаются многочисленные клинические эффекты, противоположные тем, которые дает ангиотензин-II. По данным литературы, каждый второй пациент с АГ принимает ИАПФ. Все пациенты с сердечной недостаточностью должны использовать данные ЛС.

По химическому строению различают 4 группы ИАПФ: содержащие

- сульфгидрильную группу (каптоприл, зофеноприл);
- карбоксильную группу (большинство ЛС);
- фосфорильную группу (фозиноприл);
- гидроксамовую группу (индаприл).

Считается, что ИАПФ, содержащие SH группу могут вызвать такие ПР, как нарушение вкуса, лейкопению, протеинурию. Других, практически значимых результатов, это деление ИАПФ не даст.

Различают группу активных лекарственных средств, выпускаемых в виде пролекарств, которые в организме (обычно в печени) превращаются в прилаты. Среди первых в настоящее время имеется всего два ЛС: каптоприл и лизиноприл. Лечебный эффект на фоне приема пролекарств наступает медленно и продолжается дольше.

В России в лечении артериальной гипертензии среди ИАПФ на долю периндоприла приходится 17%, эналаприла – 21%, лизиноприла – 19% и по 15% - фозиноприла и рамиприла.

В зависимости от путей выведения из организма ИАПФ делят на три группы:

- преимущественно выводятся почками;
- приблизительно одинаково выводятся почками и печенью;
- преимущественно выводятся печенью (темокаприл).

Основные фармакокинетические параметры ИАПФ представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Основные фармакокинетические параметры ИАПФ

МНН	Связь с белками (%)	Биодоступность (%)	Т-50 (часы)	С _{max} (часы)	Выведение	
					почками	печенью
Каптоприл	30	65-70	2-6	1-3	+	
Лизиноприл**	5-10	6-60	7-13	2-3	+++	
Моксиприл	70-72	22	10	3-6	+	+
Периндоприл	до 30	67-75	1	3-6	+	+
Рамиприл	56	55-65	23-48	3-6	++	+
Фозиноприл	95	32	12-15		+	+
Эналаприл	50	40	2-11	4-6	++	+
Зофеноприл		78	24		60%	40%

Примечание: ** Лизиноприл не метаболизируется в печени (препарат №1 при лечении ИБС с сопутствующим заболеванием печени).

Присм ИАПФ сопровождается рядом биохимических изменений: увеличением ре-нина и брадикинина в крови, снижением концентрации ангиотензина II и альдостерона.

Клинически снижается пред- и постнагрузка, блокируется антидиуретическое и антиадренергическое действие ангиотензина II:

- снижается АД без рефлекторной тахикардии;

- вследствие блокады синтеза альдостерона увеличивается выделение натрия и задержка калия;

- из-за снижения преднагрузки уменьшается АД в малом круге кровообращения;

- снижается образование АГТ-II в сердце, препятствует прогрессированию дилатации ЛЖ, способствует регрессу ГЛЖ, восстанавливая функцию ЛЖ, улучшает отдаленный прогноз после инфаркта миокарда;

- улучшается состояние эндотелия сосудов, увеличивается синтез NO;

- подавляются многие аспекты атерогенеза: блокируется синтез триглицеридов, потенцируется синтез ЛПВП и распад ЛПОНП;

- предотвращается ишемия миокарда;

- благоприятное влияние на коронарное кровообращение: увеличивается объемная скорость, снижается напряжение на стенки желудочков сердца;

- оказывается противоаритмическое действие из-за влияния на трофические процессы в миокарде, увеличивается содержание К и Mg в нем, а также за счет уменьшения адреналина;

- ингибируется экспрессия молекул адгезии;

- восстанавливается чувствительность ткани к инсулину;

- оказываются нефро- и вазопротективные эффекты, способствуя регрессу гиперплазии ГМ клеток артериол;

- появляется антиагрегантное действие, увеличивается содержание иАМФ в тромбоцитах, нарушается синтез фактора Виллебранда, а синтез простациклина – увеличивается;

- уменьшается риск развития инсульта и инфаркта миокарда, а при сахарном диабете на 50% уменьшается риск развития СС осложнений.

Показания к назначению иАПФ:

В обзоре 2006 г. кроме традиционного применения иАПФ (АГ, СН, диабетическая нефропатия) описан вазопротективный эффект (относительно атеросклероза) иАПФ и это доказано для рамиприла и периндоприла. Много исследований посвящено фозиноприлу в лечении АГ, ХСН, как ЛС, обладающему выраженным органопротективным свойством.

Побочные эффекты иАПФ:

- резкое снижение АД вплоть до коллапса;

- тахикардия на фоне гипотонии;

- появление и усиление нарушений функции почек (протемнурия);

- со стороны дыхательной системы: сухой кашель (у 15% пациентов, из которых 70% – женщины), бронхиальная астма, риниты, синуситы в результате накопления брадикинина;

- вовлечение печени, поджелудочной железы, ЖКТ: тошнота, боль в эпигастрии, рвота, диарея, дисфагия, запоры, анорексия;

- кожные изменения: сыпь, фотосенсибилизация;

- симптомы со стороны ЦНС;

- аллергические реакции: крапивница, кожный зуд, ангионевротический отек;

- увеличение калия в крови и тканях (контроль ЭКГ);

- со стороны крови: лейкопения, агранулоцитоз;

- за счет содержания SH-групп в молекуле каптоприла: нарушение вкуса, возможно протемнурия, лейкопения.

Противопоказания для назначения иАПФ:

- беременность, лактация;

- детский возраст;

- выраженные нарушения функции почек;

- гиперкалисемия, синдром Конна;

- трансплантации почек.

Среди известных иАПФ в лечении АГ на 2000 г. лидировал фозиноприл. Некоторые ученые относят его к «золотому стандарту»:

- минимально вызывает кашель;
- из-за «рекордной» липофильности хорошо проникает в ткани, тормозя циркулирующую и тканевую РААС;
- двойной путь выведения ЛС из организма;
- один из самых экономных иАПФ. Обладает выраженными органопротективными свойствами.

Мозексиприл тормозит функцию остеокластов – полезен у женщин с АГ климактерического периода для профилактики остеопороза. Периндоприл предупреждает повторные инсульты, квинаприл улучшает сексуальную функцию.

Для лечения АГ следует принимать ЛС, начиная с малых доз с постепенным наращиванием дозы: каптоприл – 25-150 мг/сутки, лизиноприл – 10-20 мг/сутки, мозексиприл – 7,5-15 мг/сутки, эналаприл – 5-40 мг/сутки, фозиноприл – 5-10 мг/сутки.

Зофеноприл (зокардис) подобно каптоприлу относится к сульфгидрильным иАПФ, содержит 2 сульфгидрильные группы. Эффект более продолжительный. В стенке аорты зофеноприл, рамиприл, лизиноприл тормозят активность АПФ в течение более 2-х суток. Однако зофеноприл действует более сильно и более продолжительно. После приема внутрь на 70-90% снижает активность АПФ в сердце, эффект сохраняется 24 ч. Зофеноприл и каптоприл в отличие от других иАПФ (рамиприл, фозиноприл или эналаприл) дает кардио- и вазопротективные эффекты. Зофеноприл в ишемизированном миокарде увеличивает образование Рг, играющих кардиопротективную роль, обусловленной антиоксидантной активностью сульфгидрильных групп. Зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, независимо от экзо- и эндогенного происхождения. Это проявляется усилением антиишемического действия нитроглицерин-подобных и предупреждает развитие толерантности к нитратам.

Сберегающее действие сульфгидрильных групп зофеноприла делает его ЛС выбора для длительного лечения АГ, сахарного диабета и атеросклероза.

Зофеноприл защищает эндотелий сосудов от ишемического повреждения, тормозит апоптоз эндотелиальных клеток коронарного русла, способствует их митозу, пролиферации под влиянием эндотелиального фактора роста, усиливает новообразование капилляров (ангиогенез). Кроме того, зофеноприл подобно другим иАПФ тормозит перекисное окисление липидов макрофагов и образование супероксид-аниона в нейтрофилах, стимулирующего АГТ II, однако сульфосодержащие ингибиторы (прежде всего зофеноприл) тормозят окисление ЛПНП, уменьшают свободные радикалы кислорода в плазме. Зофеноприл применяется для первичной и вторичной профилактики атеросклероза, активирует АТФ-зависимые калиевые каналы и тормозит активность внутрисердечной РААС. Уменьшает образование коллагена и развитие фиброза в миокарде ЛЖ. ЛС высоко липофильно. В сердце накапливается сам зофеноприл и его активная форма (прилат). Если один из самых липофильных иАПФ фозиноприл в ~1,5 раза более эффективен зофеноприла, то активные метаболиты последнего в сердце в 30 раз более эффективны, чем фозиноприл.

По ФК зофеноприл относится к иАПФ II класса. Превращение в прилат происходит преимущественно в сердце, в печени (< 10%), в легких (22%) и в плазме крови. Биодоступность 78%, всасывается на 96% в кишечнике. Выводится на 60% почками только путем клубочковой фильтрации и 40% - с желчью. Монотерапия зофеноприлом (30-60 мг/сутки) дает хороший клинический эффект у больных I-II ст. АГ при приеме один раз в сутки. Зофеноприл редко вызывает кашель (3,4%). ЛС более безопасно при инфаркте миокарда, чем другие длительно действующие иАПФ.

Блокаторы АГТ-II рецепторов первого типа (АГТ-II – R-I).

В 90-х годах XX-столетия появились блокаторы сердечно-сосудистых эффектов АГТ-II рецепторов первого типа (АГТ-II – R-I). Предложенные ЛС в первую очередь

лишены брадикининовых побочных эффектов и, во вторых, иАПФ блокирует только часть превращения АГТ-I в АГТ-II. К 2006 году в практике применяется уже более 5 лекарственных средств.

Основные фармакокинетические параметры блокаторов АГТ-II рецепторов первого типа (АГТ-II – R-I) представлены в Таблице 22.

Главным отличием блокаторов АГТ-II – R-I от иАПФ является сохранение компенсаторных эффектов АГТ – II рецепторов 2 подтипа.

Показания к назначению блокаторов АГТ-II – R-I:

- АГ с непереносимостью иАПФ (кашель);
- АГ с протсинурией, диабетической нефропатией;
- ХСН, если на иАПФ появляется кашель;
- при метаболическом синдроме;
- при инфаркте миокарда;
- валсартан при сексуальной дисфункции.

Таблица 22 – Основные ФК параметры блокаторов АГТ-II рецепторов 1 типа

МНН	Связь с белками крови (%)	Биодост. (%)	T-50 (часы)	Частота приема в сутки	Дозы мг/сут.	Конкур. ингибирования	Неконкур. ингибирования	Актив. метаболические	Выведение почки	печень
Лозартан	99,8	30	6-9	1-2	25-100	+		+	-	+++
Валсартан	94-97	25	6-9	1	80-320		+		++	++
Ирбесартан	90-92	60-80	11-15	1	150-300		+		+	+++
Кандесартан	>99	40	5-9	1	4-16		+	+	+	+++
Телмисартан	>98	30-60	24	1	40-80		+		+	+++
Эпросартан	98	13	5-9	1	600-900	+			+	+++

На 2007 г показания к назначению этой группы ЛС расширились:

- перенесенный инфаркт миокарда;
- ГЛЖ;
- фибрилляция предсердий.

Физиологические эффекты блокаторов АГТ-II – R-I реализуются:

- вазоконстрикция и повышение АД;
- усиление реабсорбции Na в почечных канальцах;
- усиление синтеза альдостерона, адреналина, ренина;
- ремоделирование сосудистой стенки и миокарда;
- активация СНС.

Их избирательная блокада ослабляет тонус сосудов при АГ, способствует регрессу ГЛЖ и улучшению диастолической функции сердца, функции эндотелия, снижает воспаление и ремоделирование в сосудистой стенке. Наиболее эффективно осуществляет защиту органов-мишеней при АГ.

Рецепторы типа 2 представлены в ГМ, миокарде, мозговом слое надпочечников, почках, матке и яичниках – они участвуют в сосудорасширяющих эффектах, ингибировании клеточного роста, регуляции апоптоза.

Побочные эффекты блокаторов АГТ-II – R-I:

Встречаются очень редко: снижение АД, сердцебиение, диспепсия, повышение кальция в крови, со стороны ЦНС (головная боль, головокружение, астения, депрессия, судороги), со стороны крови (лейкоцитопения, снижение Hb), со стороны легких (фарингит, бронхит), а также аллергические реакции, миалгии, артралгии, боли в спине.

Противопоказания для назначения блокаторов АГТ-II – R-I:

- аортальный и митральный стеноз;
- беременность, лактация;

- двусторонний стеноз почечных артерий.

Селективные блокаторы постсинаптических α_1 -АР.

Селективные блокаторы постсинаптических α_1 -АР в лечении АГ применяются редко. Используются празозин, доксазозин. ЛС уменьшают ГЛЖ, улучшают липидный обмен, у лиц с ДГПЖ уменьшают степень гипертрофии предстательной железы и улучшают мочеиспускание. Появились сообщения, что эти ЛС (доксазозин) увеличивают СН на 106% и общие СС осложнения на 25%.

В 60-х годах клонидин (клофелин) был предложен для лечения ринита, но вскоре был выявлен его гипотензивный эффект. ЛС снижает АД за счет стимуляции постсинаптических α_2 -АР подкорки, несущих тормозную функцию. Предполагается, что клонидин дополнительно снижает АД за счет стимуляции синтеза предсердного натрийуретического фактора и подавления синтеза вазопрессина. ЛС в малых дозах обладает токолитическим и анальгизирующим эффектами. Действуя на гипоталамус нарушает соотношение соматостатина и соматотропина в пользу последнего, что ведет к увеличению выброса СТГ. Последний, являясь контринсулярным фактором, может способствовать нарушению углеводного обмена. Клонидин может вызвать эректильную дисфункцию, задержку жидкости, брадикардию, А-В блокаду, сонливость, сухость во рту, запоры, заложенность носа.

Метилдопа играет роль псевдомедиатора в подкорке, т.к. вместо норадреналина в медиацию включается альфа-метилнорадреналин, тормозящий СНС. ЛС дает много побочных эффектов: из-за блокады D-рецепторов провоцирует явления паркинсонизма, гинекомастию, галактарю, иммунологического характера желтуху (антитела к эпителию желчных ходов, к эритроцитам), лимфоаденопатию, положительный тест Кумбса, из-за хелатосоединения с цинком нарушает вкус. Вместе с тем, многочисленные исследования показали безопасность ЛС для плода, что дает основание назначать его для лечения АГ у беременных.

Появились ЛС 2-го поколения из группы центральных симпатомиметиков. Моксонидин имеет почти в 100 раз больший аффинитет к имидазолиновым рецепторам, чем к α_2 -АР продолговатого мозга. По эффективности он не уступает диуретикам и ИАПФ, вызывает регресс ГЛЖ, уменьшает инсулинрезистентность, улучшает липидный профиль (показана эффективность ЛС при метаболическом синдроме).

Показания и противопоказания к назначению основных групп антигипертензивных ЛС представлены в Таблице 23.

Преимущество антагонистов кальция: метаболически нейтральные, обладают хорошей переносимостью, имеют противосклеротическое действие, снижают риск развития инсульта по сравнению с тиазидными диуретиками, β -АБ, ИАПФ, но не при ХСН.

Европейская ассоциация кардиологов считает (2007 г), что дигидропиридины предпочтительны: у пожилых пациентов с изолированной САГ, при сочетании АГ и ИБС, АГ с ГЛЖ, у пациентов с атеросклерозом сонных артерий, АГ у беременных.

Предпочтительные комбинации гипотензивных ЛС (ЕОАГ/ЕОК, 2007)

- ✓ Тиазидный (тиазидоподобный) диуретик + ИАПФ;
- ✓ Тиазидный (тиазидоподобный) диуретик + блокаторы АГТ-II R_1 ;
- ✓ Блокатор кальциевых каналов + ИАПФ
- ✓ Блокатор кальциевых каналов + блокаторы АГТ-II R_1 ;
- ✓ Блокатор кальциевых каналов + тиазидный (тиазидоподобный) диуретик;
- ✓ β -адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов (дигидропиридиновый).

По литературным данным наиболее доказательным является комбинация индапамида 1,25 мг/с + периндоприл 4 мг или верапамил SR+трандолоприл.

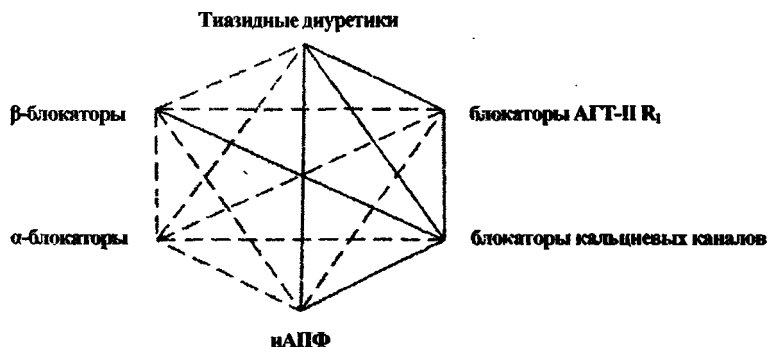
Таблица 23 – Показания и противопоказания для основных антигипертензивных лекарственных средств (2003 г.)

Класс	Состояния, требующие применения	Противопоказания	
		абсолютные	возможные
Диуретики (тиазидные и тиазидоподобные)	ХСН Пожилые пациенты Изолированная систолическая гипертензия	Подагра	Беременность
Диуретики (петлевые)	Почечная недостаточность ХСН		
Диуретики (антагонисты альдостерона)	ХСН После инфаркта миокарда	Почечная недостаточность Гиперкалиемия	
Бета-адреноблокаторы	Стенокардия Перенесенный инфаркт миокарда ХСН (постепенное повышение дозы) Беременность Тахикардии Глаукома	БА ХОБЛ АВ-блокада 2-3 степени Нарушение толерантности к глюкозе	Болезни периферических артерий Спортсмены и физически активные пациенты
Антагонисты кальция (дигидропиридины)	Пожилые пациенты Изолированная систолическая АГ Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Болезни периферических артерий Беременность		Тахикардии Застойная сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Стенокардия Атеросклероз сонных артерий Суправентрикулярные тахикардии	АВ-блокада 2-3 степени Застойная СН	
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)	ХСН Левожелудочковая дисфункция после перенесенного инфаркта миокарда Нефропатия вне сахарного диабета Нефропатия при наличии сахарного диабета I типа Протеинурия ГЛЖ Фибрилляция предсердий Метаболический синдром	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (блокаторы АГТ-II R ₁)	Нефропатия при сахарном диабете 2 типа Диабетическая микроальбуминурия Протеинурия Гипертрофия левого желудочка Кашель при приеме иАПФ	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Альфа-блокаторы	Гиперплазия предстательной железы Гиперлипидемия	Ортостатическая гипотензия	Застойная сердечная недостаточность

Преимущества комбинаций антигипертензивных ЛС (Рисунок 3):

- взаимодополнение и снижение дозы каждого лекарственного средства;
- комбинация эффективней, чем раздельный прием ЛС;
- уменьшение количества побочных реакций.

В рамках указаны ЛС с доказанным положительным эффектом; α -блокаторы, агонисты центральных α -адренорецепторов и I_1 - имидазолиновых рецепторов рекомендованы к применению при необходимости комбинированной терапии (Рисунок 6).



Наиболее рациональные комбинации указаны сплошными линиями.

Рисунок 6 - Комбинированная терапия АГ (ЕОАГ/ЕОК 2007 г.).

Доказательная фармакотерапия АГ.

Комбинация противогипертензивных ЛС на 20-30% эффективней монотерапии. Монотерапия АГ в настоящее время не рекомендуется при:

- АГ II-III ст.;
- в сочетании с СД;
- наличии протеинурии;
- наличии ХПН;
- поражении других органов-мишеней.

Решения 13 Европейского конгресса общества кардиологов в Милане (июнь 2007 г).

Руководящие положения:

- опираться на все доступные доказательства в ключевых вопросах ФТ АГ;
- избегать жёстких классификационных рекомендаций по уровню доказательной терапии;

- рекомендации должны скорее иметь образовательное значение.

Новые позиции:

- исключены понятия мягкая, умеренная, тяжелая АГ, предгипертония;
- вводится изолированная офисная гипертония (АГ белого халата);
- маскировочная гипертония при которой повышение АГ регистрируется дома.

Цели лечения:

- первичная цель максимально снизить сердечно-сосудистый риск в отдаленном периоде;
- достижение снижения АД *per se* и коррекция обратимых факторов риска;

- снизить АД <140/90 мм.рт.ст. и более, при условии, что пациент это снижение хорошо переносит.

Целевое снижение АД <130/80 мм.рт.ст. у пациентов АГ и СД и другими ассоциированными заболеваниями. Новый целевой уровень АД для больных с ИБС – менее 130/80 мм.рт.ст. Не рекомендуется комбинация β -АБ с тиазидными диуретиками у лиц с метаболическим синдромом или с высоким уровнем развития СД.

При выборе ФТ учитывать:

- предыдущий опыт с отрицательным или положительным результатом;
- учитывать профиль риска;
- наличие субклинических поражений органов-мишеней (поражение почек, сердечно-сосудистой системы, наличие сахарного диабета);
- наличие других нарушений, ограничивающих применение ПГС;
- возможности взаимодействия ПГС;
- цена ЛС;
- побочные реакции.

Тестовое задание к главе 4

1. Выделите с обоснованием ошибочное показание для назначения β -АБ при АГ:
 - а) АГ со стабильной стенокардией
 - б) АГ с вазоспастической стенокардией
 - в) АГ с тахикардией
 - г) АГ с экстрасистолией
2. Укажите оптимальный диуретик для применения при постоянной терапии АГ:
 - а) фуросемид
 - б) индапамид
 - в) торасемид
 - г) гидрохлортиазид
3. Основные требования к постоянной ежедневной терапии ПГС:
 - а) существенно снижать или нормализовать АД
 - б) иметь длительный Т-50
 - в) иметь оптимальное отношение эффективности и стоимости
 - г) все верно. Дайте комментарий к ответу а, б
4. Выделите наиболее эффективную комбинацию, согласно исследованию STRATHE:
 - а) β -АБ+диуретик
 - б) периндоприл+индапамид
 - в) амлодипин+иАПФ
 - г) антагонист АТТ-II R1+диуретик
5. Выделите нерациональную комбинацию ПГС (метаболический синдром, на фоне СД):
 - а) β -АБ+гидрохлортиазид
 - б) β -АБ+иАПФ
 - в) моксонидин+амлодипин
 - г) клонидин+иАПФ
6. ЕОК (2007 г.) рекомендует выбор АК при АГ (привести обоснования рекомендациям):
 - а) у пожилых пациентов
 - б) с изолированной АГ
 - в) при сопутствующей облитерации сонных и периферических сосудов
 - г) при АГ у беременных
 - д) все верно
7. Что рекомендует ЕОК (2007 г.) исключить из понятия АГ:
 - а) мягкая, умеренная, тяжелая АГ
 - б) предгипертония
 - в) «маскировочная» гипертония
 - г) гипертония «белого халата», «изолированная офисная гипертония»
8. Какого уровня АД из перечисленных следует достигать у больных с ИБС и СД:
 - а) 130/80 мм.рт.ст
 - б) 140/85 мм.рт.ст
 - в) ниже 140/80 мм.рт.ст.
 - г) менее 130/80 мм.рт.ст.
9. Что следует учитывать при выборе фармакотерапии АГ:
 - а) предыдущий опыт применения
 - б) наличие субклинических поражений органов-мишеней
 - в) стоимость ЛС
 - г) все верно
10. Дайте комментарий по каждому ЛС и выделите оптимальное ЛС для постоянной монотерапии АГ у молодых лиц:
 - а) фуросемид
 - б) бисопролол
 - в) амлодипин
 - г) клонидин.

Глава 5

Клиническая фармакология антиангинальных средств (ААС)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это острое или хроническое несоответствие между потребностью миокарда в кислороде (крови) и уровнем его доставки на почве атеросклероза коронарных сосудов.

Основные проявления ИБС:

- стенокардия;
- острый коронарный синдром;
- инфаркт миокарда (ИМ);
- безболевого ишемия миокарда (БИМ);
- нарушение ритма и/или проводимости;
- сердечная недостаточность (СН).

В связи с сущностью ИБС предлагаются следующие пути компенсации потребности миокарда в кислороде и уровне его доставки:

- увеличение объемного кровотока в коронарных сосудах;
- уменьшение потребности миокарда в кислороде;
- их комбинация.

Альтернативный подход к лечению стенокардии – это использование т.н. метаболических средств. Европейская ассоциация кардиологов включила в эту группу ЛС триметазидин, который подавляет β -окисление жирных кислот (ЖК) и усиливает окисление пирувата в условиях ишемии, т.е. переводит энергетическое обеспечение миокарда на более экономичный уровень.

В условиях ишемии происходит активация β -окисления ЖК и угнетение окисления глюкозы. В такой ситуации возникает относительный дефицит кислорода для полноценного окисления ЖК с накоплением недоокисленных ЖК, повышение внутриклеточного ацидоза, увеличение проницаемости клеточных мембран, высвобождение внутриклеточных ферментов, накопление ионов кальция. Все это приводит к уменьшению синтеза АТФ и выработки энергии для работы сердца. При длительной ишемии развиваются необратимые изменения: повреждаются митохондриальные ферменты и происходит гибель кардиомиоцитов.

Триметазидин (предуктал MR) ингибирует β -окисление холестерина за счёт блокады 3-кетоацил- CoA -тиолазы и «переключает» метаболизм в миокарде на окисление глюкозы, что энергетически более выгодно. Устраняется внутриклеточный дефицит АТФ и улучшается сократимость миокарда. Этому способствует уменьшение клеточного ацидоза и перегрузки кардиомиоцитов кальцием (Рисунок 7).

В конечном итоге вышесказанное приводит к снижению частоты приступов стенокардии, увеличению толерантности к физическим нагрузкам. Назначается предуктал MR по 2 табл./сутки: утром и вечером, что сохраняет антиишемический эффект в течение 24 ч.

«Фармакологическая ниша» для триметазидина (уровень доказательности С):

- недостаточная эффективность ААС гемодинамического действия;
- плохая переносимость «классических» ААС или они противопоказаны;
- сопутствующий сахарный диабет;
- ХСН.

Основными целями лечения и вторичной профилактики ИБС являются:

- профилактика прогрессирования коронарного атеросклероза и его осложнений;
- улучшение качества жизни;
- увеличение продолжительности жизни пациента.

Механизм действия



Рисунок 7 – Механизм действия предуктала

Наряду с модификацией образа жизни, к задачам тактического плана относятся медикаментозное лечение, направленное на прекращение или урежение приступов стенокардии.

В настоящее время общепризнанны три группы ААС: нитраты, β -АБ и АК. Ближе всего перечисленным требованиям соответствуют β -АБ, хотя купировать приступ стенокардии ими невозможно. В этой ситуации используется нитроглицерин.

Нитроглицерин.

В 1867 г. Brunton впервые применил амилинитрит при приступе стенокардии, а в 1878 г. Murrell использовал с этой целью 1% спиртовой раствор нитроглицерина (Н; по истории судьбы в 1912 г. Murrell умер от стенокардии, не приняв нитроглицерин). В 1947 г. в Швеции выпущен изосорбида динитрат (ИДН), а в 1978 г. в Германии – изосорбида-5-мононитрат (ИМН), в 70-х гг. там же синтезирован молисидомин. В клинике применяют различные лекарственные формы нитратов: таблетки (или гранулы) под язык, таблетки внутрь, инфузионные формы, буккальные пластинки (или таблетки), аэрозоли, трансдермальные формы.

Наибольшей популярностью для купирования приступа стенокардии пользуется Н под язык. Для профилактики приступов ангинозной боли применяются пероральные пролонгированные формы нитратов.

Нитраты используются для купирования стенокардии (Н, ИДН спрей), для её предупреждения, а также (до появления иАПФ) для лечения сердечной недостаточности и, в некоторых случаях, в гастроэнтерологии.

Нитроглицерин действует 15-20 минут, его пролонгированные формы до 3 ч. Прогноз эффекта теоретически плохо предсказуем и зависит от интенсивности метаболизма в миокарде. ИДН для купирования и профилактики приступа стенокардии по сравнению с нитроглицерином обладает большей биодоступностью, но уровень его активных метаболитов в крови подвержен значительным колебаниям в зависимости от функционального состояния печени.

Пролонгированные формы нитроглицерина (сустанг, нитронг и др.) в настоящее время почти не применяются в связи с их низкой биодоступностью. Частота приема пролонгированных форм нитроглицерина более 2 раз в сутки быстро приводит к развитию толерантности.

Лекарственные средства ИДН: кардикет-ретард – табл. 40, 60, и 120 мг; изомак-ретард - капс. 20, 40, 60 и 120 мг; изосорб-ретард - капс. 40, 60 и 120 мг.

Лекарственные средства ИМН: эффект наступает через 15-45 минут при приеме внутрь, T_{max} – 45-60 мин. Длительность 2-8 ч. Если принимать ЛС 2 раза в дневное вре-

мя (прием внутрь утром и затем еще через 7 часов) и с ночным перерывом, то толерантность обычно не развивается.

Формы выпуска: Монолонг – табл. 20, 40 мг. Монокард ретард – табл. 20, 40 и 60 мг. Оликард ретард – табл. 40 и 60 мг. Моночинкве 40 мг и Моночинкве R 50 мг. Эфокс монг 50 мг. МоноМак Делпо 50 и 100 мг.

Длительность действия ретардированных форм нитратов достигает 12-18 ч.

Механизм действия нитратов.

Механизм действия нитратов был раскрыт в конце 80-х гг. XX столетия.

Сосудорасширяющий эффект нитратов и молсидомина связан с высвобождением из исходной молекулы оксида азота (NO), недостаточным образованием или ускоренным разрушением которого может быть обусловлен спазм коронарных и других сосудов. NO вызывает активацию гуанилатциклазы и повышение цГМФ и это приводит к:

- расслаблению ГМ периферических вен и коронарных сосудов;
- торможению агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию сосудов;
- увеличению образования простаглилина в эндотелии сосудов;
- улучшению микроциркуляции.

Нитраты являются пролекарствами. В ГМ клетки нитраты через каскад превращений (NO_2 , R-SNO-диоксид азота, нитрозотиол) ферментами на внешней стороне клеточной мембраны преобразуются в NO, при этом кофактором служит сероводородные доноры. В ГМ клетках и тромбоцитах NO стимулирует превращение растворимой ГМФ в циклическую форму. цГМФ снижает концентрацию Ca^{++} в клетке, что сопровождается расслаблением ГМ клетки и снижением функциональной способности тромбоцитов.

Известно, что в неповрежденном эндотелии действие сосудосуживающих медиаторов (серотонин, тромбоксан) ведёт к синтезу NO, при атеросклерозе этот механизм не срабатывает. NO также участвует в подавлении адгезии, агрегации и активации дезагрегации тромбоцитов.

Емкостные и резистивные сосуды имеют разную чувствительность к нитратам, более чувствительные первые.

Клинико-фармакологические эффекты нитроглицеридов при ИБС:

- расширение вен нижних конечностей, части туловища (мишень 1) приводит к депонированию части крови, уменьшению преднагрузки и конечного диастолического давления в сердце и улучшению коронарного кровотока;
- снятие спазма коронарных сосудов, расширение субэпикардиальных, интрамуральных сосудов, увеличение коллатерального кровотока и, в целом, перераспределение крови в сторону ишемизированных участков (мишень 2);
- расширение резистивных сосудов (мишень 3) с уменьшением постнагрузки.

Последний эффект обычно мало выражен и наблюдается при повышенном ОПСС при использовании ИДН в достаточной большой дозах.

Таким образом, нитраты воздействуют на оба пути, ведущих к дефициту кислорода в миокарде:

- уменьшают работу сердца;
- увеличивают коронарный кровоток, улучшают перфузию эндокарда из-за уменьшения диастолического наполнения сердца.

При назначении нитроглицерина медицинский работник должен провести подробный инструктаж пациента:

- принимать Н по 1 таблетке через каждые 10 мин. (за 20 мин. не более 3-х таблеток и далее, при сохраняющейся боли, вызвать бригаду скорой помощи);
- принимать Н, если боль сохраняется, после прекращения физической нагрузки;
- количество таблеток в течение суток g.s.;
- оптимальным положением тела для купирования приступа стенокардии является положение сидя с опущенными ногами, когда в некоторой степени имитируется

эффект действия нитроглицерина – отток и депонирование крови в нижних отделах тела;

- хранить Н необходимо в темном, прохладном месте;
- начатая упаковка хранится не более 2 месяцев (есть и другие мнения);
- предупредить пациента о возможных побочных эффектах Н, прежде всего о возможности появления головной боли, которую можно предупредить одновременным совместным сублингвальным приемом Н и валидола.

Наиболее широкое распространение получили нитраты трех групп: пролонгированные формы нитроглицерина, изосорбида динитрата (ИДН) и его метаболит изосорбида-5-мононитрат (ИМН). Ныне рынок заполнен большим количеством производных этих нитратов под различными названиями. Причем одно и то же лекарственное средство, выпускаемое различными фирмами, может существенно различаться по эффективности.

В 90-х годах 20 столетия среди нитратов наибольшую популярность завоевал ИДН, как эффективное и дешевое ЛС, однако ИМН по клинико-фармакологическим характеристикам превосходит ИДН и уступает ему только по стоимости (дороже).

Преимущества ИМН над ИДН:

- абсорбция 100%;
- пресистемный метаболизм отсутствует;
- всасывание происходит независимо от кислотности в желудке;
- минимальная вариабельность концентрации в плазме;
- длительный Т-50 (4-5 ч.);
- печеночная и почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику ЛС;
- редко развивается толерантность;
- реже встречается головная боль.

Выявлено, что т.н. эндотелий релаксирующий фактор также представляет собой NO. Он образуется в эндотелии сосудов из L-аргинина. Отсюда становится очевидным, что если принимать нитраты без показаний, то по механизму обратной отрицательной связи происходит торможение синтеза эндогенного NO. Если приступы стенокардии беспокоят пациента в первую половину дня, то нецелесообразно принимать нитраты после обеда. Критерием для назначения депо-нитратов является наличие ФК III стенокардии напряжения. Нитраты улучшают качество жизни пациентов с ИБС, не влияя на продолжительность жизни.

Побочные реакции нитратов (основные):

- снижение АД, чаще у пожилых пациентов и, чаще, в вертикальном положении тела;
- головная боль, которая может быть острой и кратковременной, обусловлена снижением АД или, чаще бывает более длительной из-за венозного застоя в головном мозге;
- развитие толерантности (возможно за счет дефицита цГМФ в ГМ сосудов);
- синдром отмены;
- рефлекторная тахикардия;
- при тяжелых заболеваниях легких прием нитратов может вызвать (усугубить) гипоксемию.

Толерантность возникает при регулярном приеме нитратов у 60-75%, но полное отсутствие эффекта отмечается лишь у 10-15% пациентов. Толерантность затрагивает все три эффекта нитратов: аниангинальный, гемодинамический и антиагрегационный. Предполагается, что это связано с уменьшением синтеза цГМФ и уменьшением количества SH групп. Появилась свободнорадикальная гипотеза развития толерантности к нитратам – выработка в эндотелии супероксида и пероксинитрита, которые ингибируют гуанилатциклазу и способны повреждать эндотелий.

Для предупреждения развития толерантности рекомендуется:

- увеличение дозы ЛС;
- по возможности уменьшение кратности приема;
- отмена ЛС на 3-5 дней;
- прерывистый прием в течение суток.

Снижению АД на фоне применения нитратов способствуют явления гиповолемии на фоне применения диуретиков, а также одновременный прием ИАПФ и АК. Факторами, повышающими риск появления головной боли после приема нитратов могут быть АГ, перенесенный арахноидит и черепно-мозговые травмы в анамнезе.

Считается, что толерантность развивается чаще при использовании больших доз и длительном применении нитратов.

Предлагаются следующие мероприятия по профилактике и коррекции толерантности:

- прерывистое применение нитратов (однако, в период низкой концентрации Н в крови может развиваться «синдром раннего отрицательного последствия» - усиление клинических проявлений ишемии);
- наличие безнитратного периода до 12 часов в сутки (по другим данным 6-8 часов);
- чередование различных ААС;
- замена нитратов на другой донатор NO – молсидомин;
- уменьшение дозы нитратов;
- пополнение «цистеинового» пула организма (ацетилцистеин, каптоприл, зеофеноприл);
- назначение других ЛС, содержащих сульфгидрильные группы: ИАПФ, блокаторов АГТ II рецепторов 1 типа

Молсидомин синтезирован в ФРГ в 70-х годах. По эффективности уступает нитратам, но к нему не развивается толерантность. Сиднофарм (болгарский аналог молсидомина) менее активен, чем корватон, т.к. в нем на 27% содержится меньше молсидомина. Выявлено, что 2 мг последнего эквивалентно 10 мг ИДН.

Общие показания к назначению нитратов:

- острый инфаркт миокарда без кардиогенного шока;
- нестабильная стенокардия;
- стабильная стенокардия III – IV ФК или II ФК, если приступы стенокардии возникают более 3 раз в сутки;
- при левожелудочковой (особенно острой) недостаточности.

В перечисленных показаниях в большинстве случаев нитроглицерин или ИДН вводятся внутривенно.

Абсолютные противопоказания к назначению нитратов:

- повышенная чувствительность к ЛС;
- систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст.;
- гиповолемия;
- ЛЖ СН с низким конечно-диастолическим давлением в ЛЖ;
- констриктивный перикардит;
- геморрагический инсульт.

Бета-адреноблокаторы (β-АБ).

По антиангинальному и противоишемическому действию β-АБ занимают ведущее место, как лекарственные средства для лечения и профилактики ангинозных болей. Основные клинко-фармакологические параметры β-АБ представлены в Таблице 24.

Многоцентровые контролируемые исследования свидетельствуют, что β-АБ без ВСА уменьшают риск возникновения повторного инфаркта миокарда. Терапия β-АБ в раннем постинфарктном периоде достоверно снижает риск ВС и повторного инфаркта миокарда на 30-50%. Бисопролол снижает частоту приступов стенокардии на 89%, а у 56% пациентов полностью прекращает приступы стенокардии, также снижается частота

и продолжительность БИМ, в 1,5 раза снижается число инфаркта миокарда и ВС, чем у лиц, получавших ретардированные формы нифедипина. Это свойственно липофильным β -АБ.

Таблица 24 – Механизм действия антиангинальных лекарственных средств

Механизм действия	Нитраты	β-АБ	Антагонисты кальция		
			Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Уменьшение потребности миокарда в O ₂ :					
- снижение сократимости	0	+	+	+	0
- уменьшение ЧСС	0	+++	+	+	0
- уменьшение постнагрузки	+	+	+	+	+++
- уменьшение преднагрузки	+++	0	0	0	0
Увеличение доставки O ₂ к миокарду:					
- ослабление коронарной вазоконстрикции и устранение спазма	++	0	++	++	+++
- удлинение времени диастолической перфузии миокарда	0	+++	++	+	0

Примечание: + - слабое действие; ++ - умеренное; +++ - выраженное; 0 - отсутствие существенного эффекта (по Б.А. Сидоренко и Д.В. Преображенскому, Москва, 1997 г.).

Доза β -АБ должна быть такой, чтобы пульс поддерживался в пределах 55-60 ударов в минуту, а систолическое АД находилось в пределах 100-130 мм. рт. ст. При адекватном подборе дозы β -АБ эффективны у 90% пациентов ИБС. Назначают метопролол – 50-100 мг 3 раза/сутки, пропранолол – 40-80 мг 3-4 раза в сутки, бисопролол – 10 мг 1 раз в сутки, начиная с 5 мг/сутки, небивалол – 2,5-5 мг 1 раз в сутки.

В качестве стартового ЛС при стенокардии β -АБ показаны:

- при сочетании стенокардии с АГ;
- перенесенный инфаркт миокарда (прием 6-12 месяцев; сейчас ряд исследователей рекомендуют принимать β -АБ пожизненно);
- при стенокардии с тахикардией, с аритмией;
- при стенокардии с ХСН;
- при безболевого инфаркте миокарда.

Антагонисты кальция (АК).

АК по антиангинальному эффекту пока занимают второе место, хотя есть и другие мнения на этот счет.

В настоящее время доказано, что при вариантной стенокардии показаны нифедипин-ретард, т.к. только они при этом улучшают отдаленный прогноз. Верапамил назначают в дозе 240-480 мг/сутки, дилтиазем – 180-360 мг/сутки, нифедипин-ретард – 30-120 мг/сутки, амлодипин – 5-10 мг/сутки. Все больше данных, в том числе и в контролируемых исследованиях, в пользу амлодипина. Его антиангинальный эффект проявляется в уменьшении частоты и длительности приступов стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине, увеличении толерантности к физической нагрузке, улучшении систолической и диастолической функций сердца без угнетающего влияния на СV, АВ-узел и другие элементы проводящей системы сердца (в отличие от верапамила и дилтиазема).

Амлодипин:

- антиангинальная защита в течение суток;
- надежный контроль АД в течение суток;
- ЛС выбора для лечения стенокардии в сочетании с АГ.

Большинству пациентов достаточно дозы 5 мг/сутки (1 раз в сутки). Амлодипин не вызывает рефлекторной тахикардии (в отличие от нитратов и нифедипина), не вызывает

брадикардии (в отличие от верапамила, дилтиазема и β -АБ), не снижает сократимость миокарда, не вызывает привыкания и синдрома отмены.

В Таблице 25 приводятся данные об эффективности и безопасности амлодипина по сравнению с пролонгированными нитратами.

Недавно появившийся дигидропиридин III поколения – лерканидипин по вазоселективности превосходит амлодипин. ЛС наиболее безопасно из АК у лиц с систолической дисфункцией ЛЖ, оказывает кардиопротективные эффекты, в основе которых лежит его способность тормозить окислительный стресс и ослаблять коронароконстриктивное действие эндотелина – поэтому предпочтение приема у лиц с АГ в сочетании с ИБС.

Цель антиангинальной терапии:

- полное или практически полное прекращение приступов стенокардии и возвращение пациента к нормальной жизнедеятельности, т.е. улучшение качества жизни;
- уменьшение частоты возникновения, выраженности и продолжительности эпизодов ишемии миокарда;
- улучшение прогноза для жизни за счет предупреждения прогрессирования ИБС и развитие острых коронарных синдромов, профилактика нарушений ритма и СН.

Таблица 25 - Эффективность и безопасность амлодипина по сравнению с пролонгированными нитратами

Клиническое состояние	Амлодипин	Нитраты
Стенокардия	+++	++
Сопутствующие заболевания:		
Артериальная гипертензия	+++	+
Сахарный диабет	+++	++
Эректильная дисфункция	показан	противопоказаны
Побочные реакции:		
Головная боль	+	+++
Развитие толерантности	-	+++
Тахикардия	-	++
Гипотония	-	+++
Покраснение лица	+	+++
Отеки голеней	++	-
Синдром отмены	-	++

Примечание: - нет эффекта; + - слабый; ++ - умеренный; +++ - выраженный.

Бета-блокаторы и верапамил снижают ЧСС, проявляя антиангинальную и антиишемическую активность, дают целый ряд других, часто нежелательных эффектов (удлинение ав проводимости, снижение функции миокарда). Имеется альтернативное ЛС, селективно взаимодействующее с I_f каналами синусового узла – ивабрадин (кораксан, «Servier»). Средство замедляет ЧСС, не влияя на атриовентрикулярную проводимость, ФВД.

При приеме ивабрадина происходит:

- снижение потребности миокарда в O_2 ;
- увеличение длительности перфузии крови в диастоле и увеличение O_2 ;

Назначают Ивабрадин в дозе 2,5-5-7,5 мг 2 раза в сутки при противопоказании или непереносимости β -АБ.

Европейские рекомендации по ведению пациентов со стабильной стенокардией (SS), принятые в 2006 г.

Лекарственные средства, улучшающие прогноз.

1. Антитромботические лекарственные средства: аспирин в дозе 75-150 мг/сутки. Блокирует необратимо ЦОГ-1. Побочные реакции в ЖКТ дозозависимые, на 30% увеличивает внутритерепные кровотечения, однако при дозе 75 мг в сутки такое осложнение наблюдается у одного на 1000 пациентов. Суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) увеличивают риск коронарных осложнений у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим следует избегать подавление ЦОГ-2 без одновременного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов. У пациентов со SS следует сочетать НПВС с низкими дозами аспирина. Нецелесообразно назначать ибупрофен, напроксен вместе с аспирином, т.к. они блокируют действие аспирина на ЦОГ-1 тромбоцитов. Диклофенак относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, который слабо влияет на функцию тромбоцитов, однако он не ухудшает эффекты аспирина и может с ним комбинироваться. У 25% пациентов ИБС аспирин не подавляет спонтанную агрегацию тромбоцитов. При этом выявлена связь с уровнем СРБ.

Клопидогрел – неконкурентный блокатор АДФ – рецепторов тромбоцитов и по антитромботической активности сопоставим с аспирином. Он значительно дороже аспирина и назначается при непереносимости последнего. После коронарного стентирования или при ОКС клопидогрел комбинируют с аспирином. Если на фоне приема последнего возникает ЖКТ кровотечение, добавляют ИППИ, а не перевод на клопидогрел.

Принем дипиридомола не рекомендуется, т.к. он обладает низкой эффективностью и может развиваться синдром обкрадывания. Антикоагулянты (варфарин и ингибиторы тромбина) сочетаются с аспирином в определенных ситуациях (при инфаркте миокарда), не следует назначать пациентам со SS без специальных показаний (ФП).

2. Гиполипидемические лекарственные средства уменьшают риск атеросклеротических сердечнососудистых осложнений в условиях как первичной, так и вторичной профилактики. Статины (симвастатин и правастатин) снижают риск серьезных сердечнососудистых исходов на 30%. Особенно полезны данные ЛС, если есть СД и у пожилых лиц (старше 70 лет).

Положительные эффекты статинов:

- снижение уровня атерогенных липидов;
- противовоспалительный эффект;
- антитромботическое действие.

Назначают: аторвастатин по 10 мг/сутки, симвастатин 40 мг/сутки, правастатин – 40 мг/сутки (см. подробней ниже). К другим гиполипидемическим лекарственным средствам относятся эзетимиб – ингибитор всасывания холестерина.

3. Ингибиторы АПФ (исследования HOPE и EUROPA) уменьшают неблагоприятный риск на ~20%, в других работах (исследование PEACS) достоверного снижения не выявлено. Относительные эффекты рамиприла и периндоприла на риск сердечнососудистых исходов были сопоставимы у пациентов высокого и среднего риска, хотя абсолютное снижение риска было более значительным при высоком его уровне. Гипотензивные эффекты рамиприла и периндоприла вероятно тоже снижают риск осложнений в исследованиях HOPE и EUROPA, однако иАПФ, по-видимому, оказывают и дополнительный кардиопротективный эффект. Доказана эффективность иАПФ при ХСН и дисфункции ЛЖ.

4. β-АБ снижают риск смертность после и/м или повторного и/м ~ на 30%. Кардиоселективные β-АБ: метопролол CR (200 мг/сутки) и бисопролол (5 мг/сутки + 2 или 10 мг/сутки) снижают риск с/с осложнений у пациентов с ХСН. Такой же эффект оказывает карведилол. β-АБ улучшают прогноз у пациентов с/с патологией, перенесших инфаркт миокарда или страдающих сердечной недостаточностью (СН). Это ЛС первой линии в лечении SS при отсутствии противопоказаний.

5. АК (верапамил и дилтиазем) за счёт уменьшения ЧСС могут улучшить прогноз у пациентов инфарктом миокарда. Относительно дигидропиридинов снижение риска не доказано.

Рекомендации по фармакотерапии, улучшающей жизненный прогноз при наличии SS:

Класс рекомендаций I.

1. Аспирин 75 мг/сутки
2. Статины у всех пациентов SS
3. иАПФ при наличии дополнительных показаний: АГ, СН, дисфункция ЛЖ, перенесенный ИМ с дисфункцией ЛЖ, СД.
4. β -АБ *per os* у лиц с ИМ в анамнезе или СН.

Класс рекомендаций IIА.

1. иАПФ всем пациентам с коронарной болезнью.
2. Клопидогрель при непереносимости аспирина.
3. Статины в высоких дозах у пациентов с доказанной коронарной болезнью.

Класс рекомендаций IIВ.

1. Фибраты при низком уровне ЛПВП, при высоком содержании ТГ у пациентов с СД или метаболическим синдромом.

Антиангинальная и/или противоишемическая терапия у пациентов со SS.

Класс I.

1. Нитроглицерин для купирования приступа и в ситуационной практике (уровень доказательности В).
2. Оценить эффективность β -АБ, титровать его дозу до полной, оценить целесообразность применения длительно действующего ЛС (уровень доказательности А).
3. Монотерапия АК (непереносимость β -АБ, наличие противопоказаний к ним) (уровень доказательности А), длительнодействующим нитратом (уровень доказательности С) или никорандилом (уровень доказательности С). Никорандил активирует митохондриальные аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы и оказывает длительное нитратоподобное и кардиопротективное действие.
4. При недостаточной эффективности β -АБ + дигидропиридины (уровень доказательности В).

Класс IIа.

1. При плохой переносимости β -АБ назначается ивабрадин (уровень доказательности В).
2. Если монотерапия АК или комбинация АК + β -АБ оказывается неэффективна – замена АК на пролонгированный нитрат или никорандил (уровень доказательности С).

Класс IIб.

Метаболические ЛС могут быть использованы в дополнение к стандартным ЛС или при плохой переносимости в качестве альтернативы (уровень доказательности В).

Синдром «Х» (микроваскулярная стенокардия).

Класс I.

1. Нитраты (эффективность 50%), β -АБ, АК по отдельности или в комбинации (уровень доказательности В).
2. Статины при повышении липидов (уровень доказательности В).
3. иАПФ у лиц с АГ (уровень доказательности С).

Класс IIа.

Лечение в сочетании с другими ААС, включая никорандил и метаболические ЛС (уровень доказательности С).

Класс IIб.

1. Аминофиллин при сохранении боли, несмотря на выполнение рекомендаций класса I.
2. Имипрамин при сохранении боли после рекомендаций класса I (уровень доказательности С).

Таблица 26 – Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии (рекомендации ЕОК 2006 год)

Купирование боли	Нитроглицерин: таблетки, спрей		Уровень доказательности	
			прогноз	симптомы
Лечение, направленное на улучшение прогноза	Аспирин (75-100 мг/с)	↗️ противопоказания ↘️ непереносимость	A	
		Клопидогрел (75мг/с)	B	
	Статины (титрование до снижения холестерина к целевому уровню)	↗️ плохая переносимость ↘️ противопоказания	B	C
	иАПФ при доказанных СС заболеваниях: ХСН, дисфункция ЛЖ или СД	↘️ Замена на эзетимиб или другие ЛС Противопоказания Непереносимость	A	B
	β-АБ после инфаркта миокарда или без инфаркта миокарда	↗️	A	B
Симптоматическое лечение	↘️	Противопоказания	B	A
	Симптомы сохраняются после оптимизации дозы	↘️	A	B
	добавить ↗️	АК ДД или активаторы калиевых каналов (никорандил) или ивабродин		
		↘️ Непереносимость ↘️ Замена ЛС на другие АК, нитраты	B	
	Симптомы сохраняются	↘️		
	Обсудить возможности реваскуляризации миокарда			

Нестабильная стенокардия (стационарный этап лечения)

- нитроглицерин под язык или в/в;
- нет эффекта через 20 мин в/в наркотический анальгетик;

- β -АБ в/в с переходом на прием внутрь или сразу per os;
- АСК с гепарином под контролем частичного тромбопластинового времени;
- АК если нет эффекта от β -АБ или они противопоказаны, при сочетании нестабильной стенокардии с АГ;
- тромболитики не показаны, если нет подъема сегмента ST.

При стабильной гемодинамике и отсутствии ишемии миокарда через 24 часа переходят на пероральную лекарственную терапию.

Неотложная помощь при и/м направлена на устранение боли, восстановление коронарного кровотока, ограничение размеров некроза, профилактику ранних осложнений (чаще аритмии и левожелудочковой недостаточности).

Тактика оказания помощи зависит от времени, прошедшего от начала болевого синдрома. На этапе скорой помощи вводят:

- O_2 через носовые катетеры;
- нитроглицерин под язык через каждые 5 мин;
- сохранение боли через 15 мин - наркотический анальгетик;
- аспирин per os 75-325 мг/сутки.

При обширном процессе в области передней стенки ЛЖ, на фоне сопутствующей АГ, СН, продолжающихся болях или при усугублении признаков ишемии по данным ЭКГ – нитроглицерин в/в или изосорбида динитрат в/в.

В первые сутки показано ограничение двигательной активности, в/в гепарин, нитроглицерин в/в в течение 24-38 ч. при отсутствии артериальной гипотензии и тахикардии; в/в β -АБ (противопоказаны при ЧСС менее 50 ударов в минуту, АД ниже 100 мм. рт. ст.), вАПФ (при отсутствии артериальной гипотензии) при дисфункции ЛЖ.

При стабильной стенокардии III – IV ФК, при нестабильном течении ИБС, при наличии сопутствующей патологии назначается комбинированная ФТ. При вазоспастической стенокардии показаны АК и нитраты. При стабильной стенокардии III – IV функционального класса показаны β -АБ и нитраты в максимально переносимых дозах, при и/м (см. выше).

Критерии эффективности ААС:

- прекращение приступов стенокардии;
- переход минимум на одну ступень ФТ ниже при сохранении хорошего качества жизни;
- пробы с дозированной ФН – увеличение не менее чем на 1 ступень стандартного протокола Bruce.

Гиполипидемические ЛС (ГЛС) подразделяются на несколько групп:

- статины (ловастатин, симвастатин, аторвастатин – РБ 2007 г.)
- фибраты (безафибрат, ципрофибрат, фенофибрат, гемофиброзил)
- никотиновая кислота (НК)
- секвестранты желчных кислот (холестирамин, эзетимиб селективно блокирует всасывание ХС)
- разные ЛС (пробукол, эйконол, жирорастворимые витамины, ненасыщенные жирные кислоты - омакор (омега-3).

Предпочтение отдается ГЛС, снижающим уровень ТГ, ХС, ЛПОНП и повышающим содержание ЛПВП. Данные о фармакологических эффектах ГЛС представлены в таблице 19.

Как видно из Таблицы 27, статины являются наиболее эффективными и изученными ГЛС. Эффект статинов основан на конкурентном ингибировании ключевого фермента синтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы). Снижение синтеза ХС и снижения его содержания в печени сопровождается повышением активности ЛПНП-рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват из крови циркулирующие ЛПНП и, в меньшей степени, ЛПОНП. В результате уменьшается в крови концентрация ЛПНП, ХС и умеренное снижение уровня ЛПОНП и ТГ.

Таблица 27 – Действие различных гиполипидемических ЛС на липидный спектр крови

МНН	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	ХС	ТГ
Безафибрат	-	+	+	+	+	++
Гемфиброзил	+-	+++	+	++	+	++
Ловастатин	-	++	++	++	+++	++
Симвастатин	-	++	++	+	+++	++
Аторвастатин	-	++	+++	+	+++	++
Пробукол	-	-	+	+	+++	+
Никотиновая кислота	-	+++	++	+	+	++

Большим преимуществом статинов является неполное подавление активности ГМГ-КоА редуктазы, в результате чего сохраняется физиологический уровень мевалоновой кислоты и не нарушается функция органов, вырабатывающих стероидные гормоны (надпочечники, половые железы).

Метаболизм статинов происходит в печени и частично в кишечнике при участии ферментов системы цитохром Р-450.

Ряд лекарственных средств являются конкурентными ингибиторами этого фермента (ранитидин, кетоконазол, амиодарон) или субстратами (циклоспорин, эритромицин, кларитромицин, антагонисты кальция). При одновременном применении этих ЛС и статинов нарастает концентрация последних в крови и увеличивается риск рабдомиолиза (лизис клеток поперечно-полосатой мускулатуры).

Индукторы ферментов системы цитохром Р-450 (карбамазепин, барбитураты, дексаметазон, рифампицин) снижают эффект статинов.

Критерием для назначения статинов является увеличение в плазме крови ХС ЛПНП более 100 мг/дл (2,5 ммоль/л). При умеренном повышении (110-130 мг/дл или 2,8-3,4 ммоль/л) целесообразность назначения статинов определяется по коэффициенту атерогенности. Если после 2-х месячного пребывания на соответствующей диете не происходит нормализация липидов, при уровне ХС ЛПНП в плазме крови 130-160 мг/дл (3,4-4,1 ммоль/л) с коэффициентом атерогенности более 5 ед. и наличием ИБС появляются все основания для лечения статинами. При ХС ЛПНП > 160мг/дл (4,1 ммоль/л) даже при отсутствии клинических проявлений атеросклероза или других факторов риска показан прием статинов с профилактическими целями.

Первый представитель этой группы ловастатин был получен в 1979 г. из культуры грибка *Monascus rubber* и применяется с 1987 г. Позднее полусинтетическим путем получены симвастатин и правастатин, синтетическим – флувастатин, аторвастатин, розувастатин. Дозы ЛС из группы статинов приведены в Таблице 28.

Таблица 28 – Режим дозирования ЛС из группы статинов

МНН	Начальная доза, мг	Средняя доза, мг	Максимальная доза, мг
Ловастатин	20	80	80
Симвастатин	5	40	80
Аторвастатин	10	40	80

Применение: 10 мг аторвастатина эквивалентно 20 мг симвастатина и 40 мг ловастатина

По некоторым данным наиболее выраженный эффект наблюдается при использовании невысоких доз лекарственных средств. Некоторые ученые считают, что аторвастатин успешно конкурирует с ангиопластикой.

ФД аторвастатина включает в себя, в том числе, и плеiotропное действие:

- снижение содержания в крови атерогенных липопротеидов и ТГ;
- противоаритмическое действие из-за улучшения коронарного кровообращения.

- повышение насосной функции сердца из-за уменьшения ишемических очагов в сердце;
- стабилизация и обратное развитие атеросклеротической бляшки вплоть до отказа от ангиопластики;
- противовоспалительное действие (документируется содержанием СРБ и сывороточного амилоида, а также по снижению содержания макрофагов в жировой ткани, стабилизируя содержание коллагена и гладкомышечных клеток, что укрепляет покрывку атеросклеротической бляшки);
- повышает психический статус пациента вследствие улучшения мозгового кровообращения;
- из-за улучшения артериального кровотока в конечностях улучшаются физические возможности пациента.

Все вместе сказанное повышает качество жизни.

Соотношение эффективности/стоимость atorvastatina более выгодное, чем у других статинов.

Побочные реакции статинов: миопатия – боли или слабость в мышцах в сочетании с повышением креатинкиназы (КК) более чем в 10 раз. Данное осложнение наблюдается ~ у 1 на 1000 пациентов и зависит от дозы. При этом может наблюдаться лихорадка и общее недомогание, особенно при более высокой концентрации статинов в крови. Продолжение приема может привести к развитию рабдомиолиза и ОПН.

Факторы риска развития миопатии и рабдомиолиза:

- высокие дозы статинов;
- сочетанный прием с ингибиторами цитохрома Р-450;
- дисфункция печени, почечная недостаточность, гипотиреоз, старческий возраст, тяжелые инфекции.

Нередко наблюдается небольшое повышение активности трансаминаз и КК, диспептический синдром, отек Квинке и другие аллергические реакции.

Режим дозирования: назначаются статины один раз в сутки во время ужина (угнетается синтез ХС в ночное время, когда этот процесс наиболее активен).

Тестовое задание к главе 5

1. При вазоспастической стенокардии не назначается:
 - а) бисопролол
 - б) моночинкве
 - в) амлодипин
 - г) верапамил. Дать комментарий по ответу
2. Выделите цитопротекторное ЛС для миокарда:
 - а) небиволол
 - б) амлодипин
 - в) триметазидин
 - г) изосорбида-5-моонитрат
3. Выделите ЛС с доказанной эффективностью (уровень А) применяемые при SS:
 - а) аторвастатин
 - б) аспирин
 - в) бисопролол
 - г) ни один
 - д) все верно
4. Укажите ЛС влияние которого на продолжительность жизни при SS не доказано:
 - а) нитраты
 - б) β -АБ
 - в) аспирин
 - г) аторвастатин
5. Какое ЛС не корректирует дисфункцию эндотелия:
 - а) статины
 - б) β -АБ
 - в) гидрохлортиазид
 - г) иАПФ
6. Стартовые показания к назначению β -АБ при SS:
 - а) стенокардия с АГ
 - б) стенокардия с аритмией, тахикардией
 - в) постинфарктная стенокардия
 - г) все верно
7. Не доказана эффективность (уровень доказательности А) иАПФ при SS:
 - а) стенокардия в сочетании с ХСН
 - б) стенокардия с дисфункцией ЛЖ
 - в) стенокардия в сочетании с СД
 - г) обычная SS
8. Какая побочная реакция не характерна для нитратов:
 - а) рефлекторная тахикардия
 - б) рефлекторная брадикардия
 - в) головная боль
 - г) синдром отмены
9. Что верно относительно оксида азота, при приеме нитроглицерина:
 - а) является аналогом эндотелий релаксирующего фактора
 - б) стимулирует синтез эндогенного оксида азота (NO)
 - в) блокирует синтез NO
 - г) блокирует ферменты разрушающие эндогенный NO
10. Плейотропное действие аторвастатина:
 - а) обладает противоваритмическим, противоишемическим эффектом
 - б) оказывает противовоспалительное действие
 - в) может предупреждать операцию на коронарных сосудах
 - г) все верно

Глава 6

Клиническая фармакология противоаритмических средств (ПАС)

Термин аритмия включает выходящие за рамки нормы ЧСС (55-90 ударов в минуту), нарушение последовательности возбуждения отделов сердца, нарушение проведения импульса, а также сочетанное нарушение образования импульсов и их проведения.

Частота аритмий неизвестна, т.к. большая её часть не фиксируется пациентами и врачами. При мониторинге наблюдения у мужчин среднего возраста экстрасистолию (Э) выявляют у 70% лиц, хотя у большинства из них отсутствуют жалобы. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, Э выявляются приблизительно в 90% случаев.

На сегодняшний день лечение аритмий является одной из сложнейших проблем не только в общей терапевтической практике, но и в кардиологии. Недаром во многих кардиологических центрах выделена должность ритмолога.

В 1984 г. Bigger все аритмии по прогнозу разделил на три группы:

- прогностически безопасные (доброкачественные) аритмии, не требующие назначения противоаритмических средств;
- потенциально опасные аритмии, требующие фармакотерапии в плановом порядке;
- опасные аритмии, требующие неотложной помощи.

Основные факторы, определяющие прогноз аритмий:

- вид аритмии;
- фоновое заболевание;
- степень изменения миокарда;
- возраст пациента.

Ряд вышеуказанных факторов являются весьма сложными для оценки прогноза. Lown разделил желудочковые экстрасистолии на пять классов в зависимости от прогноза. Фибрилляция предсердий также является неоднородной с разным прогнозом. Наиболее безопасной считается брадикардическая постоянная форма фибрилляции предсердий, при которой прогноз жизни пациента определяется фоновым заболеванием. Чем больше изменения в миокарде, тем опаснее становятся любые нарушения ритма.

Большая часть аритмий прогностически безопасна и специального лечения не требует. Это тахи- и брадикардия у молодых, Э без органической патологии сердца (нормальные границы сердца, отсутствие порока, нет изменения ЭКГ и др.). Применение в такой ситуации ПАС наносит двойной вред:

- экономический;
- способствует формированию более опасных аритмий. В подобных ситуациях нередко достаточно установить или уменьшить влияние факторов риска (или провоцирующих моментов).

Профилактика аритмий:

- уменьшение употребления кофе, алкоголя;
- борьба с перееданием;
- избегать чрезмерных физических нагрузок;
- прием сборов лекарственных растений и т.д.;
- отказ от курения.

ПАС, а также бензодиазепиновые ЛС рекомендуют лицам с лабильной нервной системой, когда пациенты субъективно плохо переносят нарушение ритма.

Клинико-фармакологические требования к ПАС:

- должны обладать широким спектром антиаритмического действия;
- купировать и предупреждать эпизоды острого нарушения ритма;
- обладать ритм-зависимым удлинением рефрактерного периода;
- продлевать жизнь кардиологическим пациентам с аритмией.

На сегодня ближе всего этим требованиям соответствует амиодарон.

В настоящее время используется классификация ПАС, предложенная Vaughan Williams в 1970 г. на международном конгрессе кардиологов. В основу этой классификации положен электрофизиологический принцип. Было выделено три класса ПАС. В 1972 г. Sinoth Н. добавил четвертый класс (АК), а в 1979 г. Harrison D. разделил I класс на три подкласса (А, В, С) в зависимости от степени угнетения деполяризации и влияния на продолжительность потенциала действия. В целом модифицированная классификация ПАС представлена в Таблице 29.

Таблица 29 - Модифицированная классификация противоаритмических средств

Класс	Подкласс	Влияние на электрофизиологические параметры
I	A	Блокаторы натриевых (быстрых) каналов. Удлинняет ПД, рефрактерный период, угнетает проводимость (хинидин, прокаинамид, аймалин, дизопирамид)
	B	Не влияет на ПД (или его укорачивает), не влияет на ав проводимость (лидокаин, тримексин, мексилетин, фенитоин)
	C	Не влияет на рефрактерный период. Значительно замедляет ав проводимость (пропафенон, этагизин, морицизин)
II		β-АБ
III		Увеличивают продолжительность потенциала действия (амиодарон, соталол, нибентан, тозилат бретилия, ибутилид).
IV		Блокаторы медленных кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем), ингибирует токи следовых деполяризации.

Большинство ПАС обладают в той или иной степени свойствами других классов (исключения составляют АК, лидокаин, этагизин, ацекаинид). Последнее ЛС активный метаболит прокаинамида.

Классификация ПАС Vaughan Williams неоднократно подвергалась ревизии. Последний раз это случилось в декабре 1990 г. На этом совещании кардиологов Европы был принят итоговый документ под названием «Сицилианский гамбит», предусматривающий новый подход к выбору ПАС, основанный на их влиянии на аритмогенные механизмы. Недостаток предложенной схемы – часто невозможно точно выделить патогенетический механизм аритмии.

Противоаритмической активностью обладают и другие ЛС, в частности, М-холиноблокаторы, применяемые при синусовой брадикардии, сердечные гликозиды – для уменьшения ЧСС (фибрилляция предсердий), электролиты (К, Mg), аденозин, АТФ, иАПФ при желудочковых нарушениях ритма.

В 1875 г. Венкенбах впервые описал противоаритмическое действие хинина. Только несколько ПАС имеют узкий спектр противоаритмического действия (ПАД: лидокаин, этагизин, этмозин, ацекаинид, верапамил, дилтиазем), а остальные в той или иной степени имеют свойство других классов.

Лекарственные средства I класса могут снижать вход Ca^{2+} в кардиомиоцит и выход K^{+} из клетки (местноанестезирующие средства). Лекарственные средства Ia и некоторые Ic обладают холинолитическим действием, более выраженным у хинидина, менее – у этмозина и этагизина (учитывать при назначении лицам с глаукомой и ДГПЖ).

Большинство ПАС Ia класса также снижает возбудимость миокарда вследствие снижения амплитуды ПД и увеличения порогового потенциала, а также удлинения эффективного рефрактерного периода (РП) в предсердиях на 50%, в желудочках на 10%.

ПАС Ia также могут угнетать ав проводимость вследствие удлинения ПД, Ib не влияют на ав проводимость, а лидокаин даже её укорачивает, Ic оказывают разнонаправленное действие на ПД и РП. Способность значительно угнетать ав проводимость ограничивает их применение из-за возможных тяжелых аритмогенных реакций.

Ряд ПАС I класса вызывают снижение сократимости миокарда (максимально прокаионамид, хинидин и пропafenон), в то же время в этом свойством не обладают.

ПАС Ia и Ic класса оказывают прямое (угнетающее) и не прямое (ваготоническое) действие на СУ. При исходной дисфункции СУ проявляется большое прямое угнетающее действие (не показан мексилетин). Лекарственные средства Ia класса увеличивают ЧСС вследствие ваготонического действия, а также из-за снижения АД (рефлекторная активация САС). Кроме того, ОПСС может снижаться вследствие прямого действия на ГМК сосудов (хинидин и прокаионамид из-за блокады α -рецепторов сосудов). Ряд ПАС (прокаионамид, хинидин, этагизин, пропafenон) могут снизить АД за счёт как уменьшения ОПСС, так и отрицательного инотропного действия.

Клинико-фармакологические свойства антиаритмических лекарственных средств представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Клинико-фармакологические свойства антиаритмических ЛС

ЛС	Влияние на частоту СА-узла	Влияние на рефрактерный период АВ-узла	Интервал P-R	Длительность комплекса QRS	Интервал Q-T	Эффективность при наджелудочковых аритмиях	Эффективность при желудочковых аритмиях	Период полувыведения
Хинидин	$\uparrow^{1,2}$	$\uparrow^{1,2}$	$\uparrow^{1,2}$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	+	+++	6 ч
Прокаионамид	\downarrow^1	$\uparrow\downarrow^2$	$\uparrow\downarrow^2$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	+	+++	3-4 ч
Дизопирамид	$\uparrow^{1,2}$	$\uparrow\downarrow^2$	$\uparrow\downarrow^2$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	+	+++	6-8 ч
Лидокаин	Нет ¹	Нет	0	0	0	Нет ⁵	+++	1 ч
Мексилетин	Нет ¹	Нет	0	0	0	Нет ⁴	+++	12 ч
Морацизин	Нет	Нет	\uparrow	$\uparrow\uparrow$	0	Нет	+++	2-6 ч ⁴
Пропafenон	0	\uparrow	\uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	0	+	+++	7 ч
Пропрanolол	$\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	0	0	+	+	8 ч
Амиодарон	$\downarrow\downarrow^1$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	\uparrow	$\uparrow\uparrow\uparrow$	+++ ³	+++	недели
Сotalол	$\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	0	$\uparrow\uparrow\uparrow$	+++	+++	7 ч

Примечания:

¹Может супрессировать пораженные синусные узлы.

²Антихолинэргический эффект и прямое депрессивное действие.

³Особенности при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта.

⁴Период полувыведения активных метаболитов значительно больше

⁵Может быть эффективным при предсердных аритмиях, вызванных сердечными гликозидами.

Показания и режим дозирования

Согласно рекомендациям американских кардиологов для алгоритма оказания экстренной медицинской помощи икотложных состояний возникших в связи с нарушением ритма и проводимости выделяют три класса состояний.

Класс I. Состояния, при которых существуют доказательства и/или общепризнанное соглашение о полезности и эффективности процедуры или фармакологического лечения.

Класс II. Состояния, для которых существуют противоречивые данные или расхождения во мнениях о пользе/эффективности процедуры или лечения.

IIa – большинство данных/мнений подтверждает пользу/эффективность

IIb – польза/эффективность подтверждена данными/мнениями менее хорошо.

Класс III. Состояния, для которых существуют доказательства и/или общепризнанное соглашение, что процедура/лечение бесполезна/неэффективна и в отдельных случаях может быть вредна.

Лекарственные средства Ia класса наиболее эффективны при лечении наджелудочковых аритмий. Хинидин купирует фибрилляцию предсердий более чем у 80% больных. Эффект наступает не раньше чем на 2-е сутки и при применении насыщающих доз.

При остром приступе фибрилляции предсердий показан в/в прокаинамид. При пароксизмальных тахикардиях применять эти ЛС следует с осторожностью из-за их холиноблокирующего эффекта.

Лекарственные средства Iв класса наиболее эффективны при ЖА. Лекарственные средства Ic класса высокоэффективны при различных видах нарушения ритма, но вызывают много побочных реакций, в т.ч. и аритмогенные реакции, не увеличивают продолжительность жизни. Режим дозирования ПАС I класса представлен в Таблице 31.

Таблица 31 – Режим дозирования противоаритмических ЛС I класса

МНН	Разовая доза, мг		Суточная доза, мг		Интервал между приемами (часы)
	Средняя	Высшая	Средняя	Высшая	
Хининидин	0,2-0,4	0,4-0,6	1,6	4,0	6
Прокаинамид внутрь в/в	0,25 0,5-0,8	0,5 00	3,0 2,0	4,0 3,0	6
Лидокаин в/в, в/м	80 300	120 400			Постоянная инфузия со скоростью 1-1,5 мг/мин
Этацизин	50	100	150	300	2-3
Мексилетин внутрь	200	200	400	1200	2-6
Пропафенон внутрь	150	300	450	900	3

Антиаритмические ЛС II класса (β -АБ) противоаритмическое действие оказывают в основном вследствие блокады соответствующих рецепторов. Они угнетают автоматизм СУ, подавляют эктопические очаги в предсердиях, в ав соединении и в меньшей степени в желудочках. Снижают скорость проведения возбуждения, увеличивают соотношение между длительностью рефрактерного периода и сердечного цикла. β -АБ угнетают проведение импульсов через ав соединение и по пучку Кента преимущественно в антеградном и незначительно в ретроградном направлении.

Антиаритмический эффект эти ЛС вызывают в меньших дозах, чем гипотензивный и антиангинальный. Побочные реакции выше у β -АБ без ВСМА. Показаны при синусовой тахикардии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, пароксизмальной фибрилляции предсердий (в комбинации с сердечными гликозидами), синдроме WPW. Менее эффективны при ЖЭ, однако при их наличии на фоне инфаркта миокарда они могут предупредить ВС, т.е. значительно снижают риск смерти. β -АБ – лекарственные средства выбора при аритмиях, провоцируемых физическими нагрузками.

Антиаритмические ЛС III класса удлиняют ПД, увеличивают РП в предсердиях, желудочках, пучке Гиса, волокнах Пуркинье. Кроме этого, эти ЛС оказывают антиадренергическое и мембраностабилизирующее действие. Последний эффект при постоянном применении менее выражен. Амiodарон обладает антиангинальной эффективностью вследствие неконкурентной блокады α - и β -адренорецепторов. ЛС блокирует тироксиндеиодиназу, что ингибирует превращение тетраiodтиронина в триiodтиронин и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Всё это ослабляет стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев недостаток триiodтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу. При приеме внутрь эти ЛС практически не влияют на центральную гемодинамику и сократимость миокарда (кроме соталола).

Фармакокинетика амiodарона может быть представлена двумя фазами: фазой распределения и выведения из крови и фазой распределения и выведения из жировой ткани. В I фазе возможно быстрое накопление препарата (3-10 дней) и сравнительно быстрое выведение. Полное ПАД наступает через 2-3 недели. Т₅₀ равен 30-110 суток (в среднем 50 суток). Амiodарон в основном выводится с желчью.

Показания: наджелудочковая и желудочковая тахикардия, предупреждение пароксизмальной фибрилляции предсердий при синдроме WPW, CLC.

Основное показание: профилактика ЖА у больных с высоким риском внезапной смерти, аритмии при ИБС, ХСН, после инфаркта миокарда.

Побочные реакции: связаны с накоплением амиодарона в различных органах и тканях или с формированием местных аутоиммунных реакций (окрашивание роговиц, гиперпигментация кожи, очаговый легочный фиброз). Может наблюдаться гипер- или гипотиреоз (если есть исходные нарушения функции щитовидной железы) из-за наличия йода в молекуле.

При пароксизмальных предсердных аритмиях принимают обычно верапамил (реже дилтиазем). Эти ЛС угнетают автоматизм СУ и ав-проводимость, т.к. спонтанная диастолическая деполяризация клеток СУ и проводимость по верхней и средней частям ав-соединения обусловлены в основном движением ионов кальция.

Показания: наджелудочковые аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия). Верапамил более чем на 85% случаев купирует приступ ПТ, а после можно использовать его и для профилактики приступов. При ПТ на фоне синдрома WPW только при ортодромных тахикардиях.

Побочные реакции: кардинальные – угнетение активности СУ, замедление ав-проводимости, усиление тахикардии при синдроме WPW с антидромным вариантом, угнетение сократимости миокарда, запоры (65%).

Противопоказания к назначению верапамила: I триместр беременности, лактация, ХСН, CCCУ, ав-блокада.

Основные ФК параметры ПАС представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Основные ФК параметры противоритмических ЛС

ЛС	Количество активных метаболитов	Биодоступность, %	T-50 (часы)	Связь с белками крови, %	Выведение почками, %
Хинидин	3	70-90	4-6	70-95	25
Прокаинамид	1	75-85	2-7	15	40-60
Этацизин	0	40	2,5	-	-
Лидокаин	3	20-30	1-3	50	5
Мекситил	8	80-90	5-12	50	10
Пропафенон	1	50	4-5	<95	20-40
Пропранолол	3	30-50	3-6	93-99	<90
Амиодарон	12	20-80	10-90 сут.	90-95 сут.	90
Верапамил	13	34	4-7	90	80
Соталол	0	80-100	7-5	0	80-90

Выбор ПАС остается трудной и до сих пор до конца не решенной задачей.

Эмпирический способ – выбор ЛС с учётом его максимальной эффективности при данной форме аритмии:

- при суправентрикулярных эктопических аритмиях более показан верапамил, при желудочковых – лидокаин;
- при постоянной форме фибрилляции предсердий для восстановления синусового ритма показан хинидин;
- при синусовой тахикардии используют β-АБ, верапамил;
- при политопных экстрасистолиях назначают прокаинамид;
- экстрасистолии на фоне сердечной недостаточности лечатся амиодароном;
- желудочковые экстрасистолии требуют назначения ЛС Ic класса.

Выбор ПАС может осуществляться на основе этиологии аритмии и сопутствующей патологии. Имеется большое количество болезней, сопровождающихся аритмиями, при лечении которых эффективно одно ЛС (или одна и та же группа ЛС). Это ЛС одновременно оказывает антиаритмическое действие и уменьшает (устраняет) проявления

основного заболевания (при АГ, ИБС с экстрасистолией и тахикардией ЛС выбора будет β -АБ). Иногда выбор ПАС идет от противного, с учетом противопоказаний к назначению другого. Например β -АБ противопоказаны пациентам с наджелудочковой экстрасистолией и сопутствующей бронхиальной астмой, а верапамил при этом будет средством выбора.

Для облегчения выбора ПАС приводим рекомендации американских кардиологов (1994 г.):

А. Редкие предсердные экстрасистолы:

- не подлежат лечению;
- если фоновым заболеванием является ИБС, то показаны β -АБ, которые уменьшают риск смертности от СС причин на 30-50%;
- если они являются предшественниками фибрилляции предсердий, суправентрикулярной тахикардии показаны лекарственные средства Iа класса.

Б. Политопные предсердные экстрасистолы:

- β -АБ, амиодарон; верапамил (отдаленные результаты отсутствуют).

В. Реципрокные суправентрикулярные тахикардии:

- купирование (вагусные пробы, в/в аденозин, АТФ, верапамил, амиодарон, прокаионамид, пропафенон);
- предупреждение (редкие приступы – ничего не показано; частые – блокаторы ав-проводимости – амиодарон, β -АБ, АК; при отсутствии эффекта добавляют ЛС Iа класса, в тяжелых случаях показана деструкция синусового узла с имплантацией ИВР).

Г. Предсердная пароксизмальная тахикардия:

- купирование – новокаинамид;
- профилактика – амиодарон.

Д. Трепетание предсердий

- купирование:
 1. Кардиоверсия (ЭИТ).
 2. Блокада ав-проводимости, часто в сочетании с ЛС Iа и Ic или III класса.
- профилактика:
 1. ЛС Iа и Ic или III класса.
 2. при отсутствии эффекта имплантация ИВР.

Е. Фибрилляция предсердий:

- снижение ЧСС или восстановление синусового ритма:
 - дигоксин;
 - β -АБ;
 - верапамил или дилтиазем;
 - кардиоверсия.
- плановая терапия:
 - ЛС Iа и Ic групп, если аритмия до 2-х суток (эффект 70-90%);
 - и больше 2-х суток – 20-30%.
- профилактика:
 - поддержание синусового ритма – соталол;
 - блокада ав-соединения - ЛС Iа либо монотерапия ЛС Ic класса.

Для купирования ФП давностью менее 7 суток назначается ибутилид, амиодарон, а менее эффективны – прокаионамид. Если аритмия сохраняется более 7 суток эффективны те же ЛС. Для профилактики рецидивов ФП без органической патологии сердца показан соталол, а амиодарон и прокаионамид остаются в резерве. При наличии ХСН в качестве ПАС будет амиодарон, при ИБС ЛС первой линии будет соталол, а амиодарон – в резерве.

Для контроля ЧСС при постоянной форме ФП эффективны верапамил, дилтиазем, β -АБ и СГ.

Ж. Желудочковые экстрасистолы:

- лечение желудочковых экстрасистол:

- в отсутствии клинических проявлений ЖЭС антиаритмические ЛС не требуются, целесообразно отказаться от алкоголя, курения, кофе и крепкого чая;

- при ухудшении самочувствия и отсутствии органической патологии сердца назначают антиаритмические ЛС IA и IC классов (одно из лекарственных средств):

Дизопирамид – 100-300 мг 3-4 раза в сутки или

Прокаинамид – 250-500 мг 3-4 раза в сутки (до 50 мг/кг/сут) или

Пропафенон – 150-300 мг 3 раза в сутки или

Хинидина сульфат – 200-300 мг 3-4- раза в сутки или

Этацизин – 50 мг 3-4 раза в сутки;

Данные антиаритмические ЛС ухудшают прогноз жизни у пациентов с органическим поражением миокарда (ИМ, кардиомиопатии и т.д.). Эти лекарственные средства не назначают для лечения ЖЭС данной категории пациентов.

- ЖЭС при гипокалиемии: калия хлорид в/в до 4-5 мэкв/кг/сут до достижения верхней границы нормы сывороточного калия (5,5 ммоль/л);

- ЖЭС при гипомagneмией: магнезия сульфат в/в по 1000 мг 4 раза в сутки до верхней границы сывороточного магнезия крови (1,2 ммоль/л);

- ЖЭС высоких градаций:

Лидокаин в/в 1 мг/кг, затем по 0,5 мг/кг каждые 5 минут до получения эффекта или до общей дозы 3 мг/кг, затем непрерывная инфузия со скоростью 2-4 мг/мин (20-50 мг/мин);

Только амиодарон одновременно подавляет ЖЭС и ухудшает прогноз жизни у пациентов, перенесших ИМ, а также страдающих органическими поражениями миокарда.

- ЖЭС высоких градаций (III-V по B.Lowen) у пациентов с органическими заболеваниями сердца:

Амиодарон по 200 мг 3 раза в сутки (1-я неделя); по 200 мг 2 раза в сутки (2-я неделя) и далее по 200 мг/сут с 3-й недели.

3. Желудочковая тахикардия (ЖТ):

- купирование пароксизма ЖТ:

- при нарушении гемодинамики проводят экстренную электрическую кардиоверсию – разряд 100 Дж, если во время ЖТ пульс и АД не определяются, то используют разряд 200 Дж, при отсутствии эффекта – 360 Дж;

- при отсутствии нарушений гемодинамики – медикаментозное лечение. Применяют антиаритмические ЛС IA, IC, II и III классов:

Лидокаин в/в 1-1,5 мг/кг (можно повторять каждые 5 минут до общей дозы 3 мг/кг) однократно;

Прокаинамид в/в 20-30 мг/мин до общей дозы 17 мг/кг однократно;

Амиодарон в/в 5 мг/кг в течение 15 минут однократно;

Соталол в/в 20 мг медленно в течение 5 минут, через 20 минут ещё 20 мг со скоростью введения 1 мг/мин однократно;

- при полиморфной ЖТ типа torsade de pointes проводят электрическую кардиоверсию или магнезия сульфат в/в 1000 мг однократно.

Побочные реакции ПАС наблюдаются приблизительно у 30%. Частота зависит от вида ЛС, дозы и длительности применения.

Различают:

1. Сердечно-сосудистые осложнения:

- брадикардия
- тахикардия
- аритмия
- снижение АД
- сердечная недостаточность

- кардиогенный шок
- электро-механическая диссоциация

2. Экстракардиальные ПР: диспепсический синдром, обычно не требуют отмены, а лишь коррекции режима дозирования. Исключение составляют ПР со стороны ЦНС вплоть до судорог (лидокаин), лейкопения, LE- синдром.

Общим недостатком ПАС является их аритмогенное действие, т.е. появление более опасной по прогнозу аритмии.

IA класс и амиодарон, ибупатилл, соталол удлиняют электрическую систолу (Q-T) и способны вызвать так называемую многофункциональную веретенообразную желудочковую тахикардию или желудочковую тахикардию типа «пирует», описанную впервые в 1966 г при применении хинидина.

Этому может способствовать:

- гипокалисемия
- гипомагниемия
- прием трициклических антидепрессантов, производных фенотиазина
- низкобелковая диета
- воздействие токсинов (фосфорорганические инсектициды).

Наблюдается чаще у женщин. ЧСС может достигать до 300 ударов в минуту. Эта аритмия устойчива к фармакологическим ЛС и к ЭИТ. ЛС выбора является сернистая магнелия.

Лечение ПАС проводится несколько дней (обычно 5-7 дней), т.к. при длительном применении могут появиться более опасные аритмии.

Известно, что в основе ав-узловой наджелудочковой реципрокной тахикардии в 85-90% лежит механизм повторного входа волны возбуждения (re-entery). Различают два вида такого рода тахикардии:

- микро re-entry, когда волна возбуждения циркулирует внутри ав-узла
- макро re-entry – с участием дополнительных путей проведения импульса.

В свою очередь каждый вид подразделяется на 2 подвида в зависимости от того, по какому пути возбуждение поступает в желудочки и возвращается в предсердия. В ав-соединении есть функционально различные волокна: медленные и быстрые. Чаще в желудочки возбуждение поступает по медленным волокнам, а возвращается – по быстрым (slow-fast) и реже наоборот (fast -slow). Такие ЛС как верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды, β -АБ при первом подвиде значительно более эффективны, чем при втором.

Верапамил оказывается эффективным в 80-100% случаях. Вводят болюсом 5-10 мг (реже 20 мг или 0,145 мг на 1 кг массы тела) в течение 0,5-3 минут. Вводят в разведении 0,9% раствором NaCl или без разведения в особо экстремальных случаях, что чаще вызывает снижение АД, особенно при быстром введении, вплоть до коллапса. Внутрь назначают до 300 мг/сутки. Известно, что предварительное введение хлористого кальция 10% раствор 10 мл внутрь или в/в предупреждает гипотонию, не влияя на противояритмический эффект. При невозможности внутривенного введения верапамила можно назначить по 80 мг под язык или 160 мг внутрь.

Дилтиазем вводят по 10-25 мг внутривенно болюсом в течение 3 минут, эффективность такая же, как и от верапамила. Оба ЛС по эффективности сравнимы с АТФ (10-30 мг) и аденозином (2,5-20 мг).

При наличии дополнительных пучков (пучок Кента) различают:

- ортодромную тахикардию, когда возбуждение из предсердий в желудочки поступает по естественному пути, а возвращается по пучку Кента. В такой ситуации P-Q остается в норме, комплекс QRS также в норме или напоминает блокаду ножки пучка Гиса;
- антидромная тахикардия, когда циркуляция возбуждения происходит в противоположном направлении и при этом P-Q ЭКГ укорочен (менее 0,12 с) и комплекс QRS уширен. Такой вариант тахикардии встречается в 5% случаев.

Верапамил и дилтиазем удлиняют рефрактерный период ав-узла, не оказывая влияния на пучок Кента и ретроградное прохождение импульса по естественному пути.

Имеются данные, что дилтиазем в отличие от верапамила реже вызывает брадикардию, запоры, но чаще снижает АД.

Неотложная помощь при ПТ с узкими и широкими комплексами QRS представлена в Таблицах 33 и 34.

Таблица 33 – Неотложная помощь при ПТ с узким QRS (<11°) комплексами

Рекомендации	Класс рекомендаций
Вагусные пробы	I
Аденозин (АТФ)	I
Верапамил, дилтиазем	I
Бета-адреноблокаторы	IIБ
Амиодарон	IIБ
Дигоксин	IIБ

Таблица 34 – Неотложная помощь при ПТ с широким QRS (>12°) комплексами

Вид тахикардии	Рекомендации	Класс рекомендаций
СВТ неизвестного происхождения	Прокаинамид*	I
	Соталол*	I
	Амиодарон	I
	Лидокаин	IIБ
	Аденозин	IIБ
СВТ неизвестного происхождения с дисфункцией ЛЖ	Амиодарон	I

Примечание: * не назначаются при сниженной функции ЛЖ.

Независимо от варианта эффективным ЛС является прокаинамид и, особенно, амиодарон. ЛС внедрено в клинику в 1967 году в качестве ААС, а затем был установлен замечательный противоярhythмический эффект. Амиодарон вызывает неконкурентное торможение β - и α -АР, увеличивает рефрактерность предсердий, желудочков, ав-соединения, дополнительных путей. В отличие от β -АБ амиодарон не связывается с β -АР, а тормозит активацию аденилатциклазы, способствуя уменьшению β -АР на мембранах кардиомиоцитов. В 80-х годах имело место определенное охлаждение врачей к этому ЛС из-за частых и достаточно опасных побочных реакций. Однако постепенное накопление опыта применения амиодарона, его сравнительное изучение с другими ПАС привело к его «ренессансу» в 90-х годах XX столетия. Оказалось, что кардиодепрессивный эффект амиодарона меньше, чем у ЛС IA и IC классов. Применение амиодарона у лиц с инфарктом миокарда снижает летальность на 29%, тогда как β -АБ на 23%. Это почти единственный ПАС, который можно назначать у лиц с сердечной недостаточностью. В последние годы рекомендуются значительно меньшие дозы, чем ранее (100-200 мг/сутки). Доказана эффективность амиодарона в первичной профилактике внезапной смерти у пациентов, перенесших ИМ с желудочковой аритмией III-IV класса по Low'n'y и/или при дисфункции ЛЖ (фракция выброса <40%). Конкурентом амиодарона является соталол. Это ЛС представляет рацемическую смесь, причем противоярhythмической активностью обладают оба изомера: d-изомер имеет прямое противоярhythмическое действие, а L-изомер – с β -АБ активностью. Побочные эффекты соталола вызываются как раз β -АБ действием.

В отличие от амиодарона соталол:

- не обладает органной токсичностью;
- не кумулирует в тканях;
- не взаимодействует с дигоксином, тиазидами, непрямыми антикоагулянтами;

- d-изомер не влияет на проводимость.

Многие факторы являются фоном для возникновения аритмии или непосредственно провоцирующей причиной. Зная о них, врач должен целенаправленно осуществлять поиск, т.к. в ряде случаев факторы риска существуют скрыто, или больной не придаст им значения. Во многих случаях воздействие на корректируемые факторы риска является уже достаточным для ликвидации аритмии.

Следует специально остановиться на коррекции электролитного баланса. При этом наблюдаются как абсолютизация этого фактора, так и полное игнорирование. Во всяком случае, врач не имеющий на руках данных о содержании калия в клетке, должен исходить прежде всего из возможности его дефицита, если, конечно, нет почечной недостаточности. Косвенными признаками гипокалиемии, кроме аритмии будет изменение конечной части желудочкового комплекса ЭКГ, мышечная слабость.

Лекарственным средством выбора является хлористый калий, содержание калия в котором составляет 50%. Недостатком является: неприятный вкус и образование немой язвы тощей кишки. В экстренных случаях хлористый калий вводится в/в. Требуется 1,5-3 г калия. Современный панангин с эквивалентным содержанием калия аспартата 158 мг и магния аспартата 140 мг назначается по 1-2 табл. 3 раза в день. Достаточно много калия содержится в мясе, овощах, фруктах (сливы, картофель, яблоки, морковь, бананы).

Тестовое задание к главе 6

1. При комбинации амиодарона с аторвастатином может наблюдаться:
 - а) изменение эффективности аторвастатина
 - б) повышение биодоступности аторвастатина
 - в) понижение биодоступности аторвастатина
 - г) изменяется эффективность амиодарона
2. Самое частое осложнение при в/в введении прокаинамида (новокаинамида):
 - а) остановка сердца
 - б) гипотония
 - в) фибрилляция желудочков
 - г) развитие лупус-синдрома
3. Амиодарон:
 - а) неконкурентно тормозит β - и α -АР
 - б) увеличивает рефрактерность всех частей сердца
 - в) тормозит активацию мембранной аденилатциклазы, снижая активность адренорецепторов кардиомиоцитов
 - г) лучшее ЛС для лечения аритмии на фоне ХСН
 - д) все верно
4. Редкие предсердные или желудочковые экстрасистолы:
 - а) не подлежат лечению
 - б) коррекция факторов риска
 - в) на фоне ИБС - БАБ
 - г) все верно
5. Сердечно-сосудистые осложнения ПАС:
 - а) брадикардия
 - б) тахикардия
 - в) желудочковая тахикардия типа «пируэт»
 - г) все верно
6. Побочные эффекты зависят. Что не верно?:
 - а) от вида ЛС
 - б) от его дозы
 - в) от длительности применения
 - г) от коррекции факторов риска
7. Профилактика аритмий:
 - а) уменьшение употребления кофе, алкоголя
 - б) профилактика гипокалиемии и гипомagneмии
 - в) избегать чрезмерных физических нагрузок
 - г) лечение основного заболевания
 - д) все верно
8. Прогноз аритмий зависит:
 - а) от вида аритмий
 - б) от фонового заболевания
 - в) от степени изменения миокарда
 - г) от возраста пациента
 - д) все верно
9. Наиболее эффективным ЛС для поддержания синусового ритма после устранения фибрилляции предсердий:
 - а) прокаинамид (новокаинамид)
 - б) БАБ
 - в) амиодарон, соталол
 - г) сердечные гликозиды
10. При постоянной форме фибрилляции предсердий требуется поддержание пульса на уровне 60-80 в 1'. Что неверно?
 - а) с помощью сердечных гликозидов
 - б) БАБ
 - в) амлодипин
 - г) все верно

Глава 7

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Основным показателем сердечной недостаточности (СН) является снижение выброса крови (ударного объема, УО). По механизму развития последнего различают систолическую недостаточность, когда имеет место снижение сократительной функции миокарда и диастолическую – уменьшением кровенаполнения сердца из-за препятствий к расширению миокарда. Оба варианта могут сочетаться. Первый вид СН наблюдается в 80%, второй – 20%.

Систолическая СН наблюдается при:

- утомлении миокарда из-за перегрузки сопротивлением (АГ, пороки со стенозом) или объемом (пороки с недостаточностью клапанов сердца)
- снижении массы функционирующего миокарда (инфаркт, кардиосклероз и др.).

Диастолическая СН встречается при изменениях перикарда, миокарда, препятствующих к расширению сердца (рестриктивные нарушения, чаще при гипертрофии левого желудочка).

СН может проявляться нарушением гемодинамики в малом круге кровообращения (одышка, кашель, сердечная астма) и/или в большом круге (увеличение печени, ее болезненность, появление отеков).

Цели лечения ХСН:

- предупреждение развития симптомов ХСН (для I ст.)
- устранение симптомов ХСН (для IIА-III ст.)
- замедление прогрессирования болезни (для ст. I-III)
- улучшение качества жизни (для II-III ст.)
- уменьшение числа госпитализаций (расходов) (для I-III ст.)
- улучшение прогноза (для I-III ст.)

Фармакотерапия ХСН включает три группы ЛС:

- главная, состоящая из 6 подгрупп
- дополнительная - из 2 подгрупп
- вспомогательная - из 5 подгрупп

Главная группа включает: иАПФ, БАБ, блокаторы альдостероновых рецепторов, диуретики, сердечные гликозиды (СГ), блокаторы АГТ-II R1.

Дополнительная группа включает статины и при наличии фибрилляции предсердий назначают антикоагулянты.

Вспомогательная группа состоит из периферических вазодилататоров, блокаторов медленных кальциевых каналов, антиаритмических ЛС, аспирина, негликозидных инотропных ЛС.

иАПФ показаны всем пациентам с СН. Дигоксин повышает переносимость физической нагрузки, улучшает клиническое состояние, но его влияние на выживаемость не доказано.

На сегодняшний день имеется две согласованные позиции:

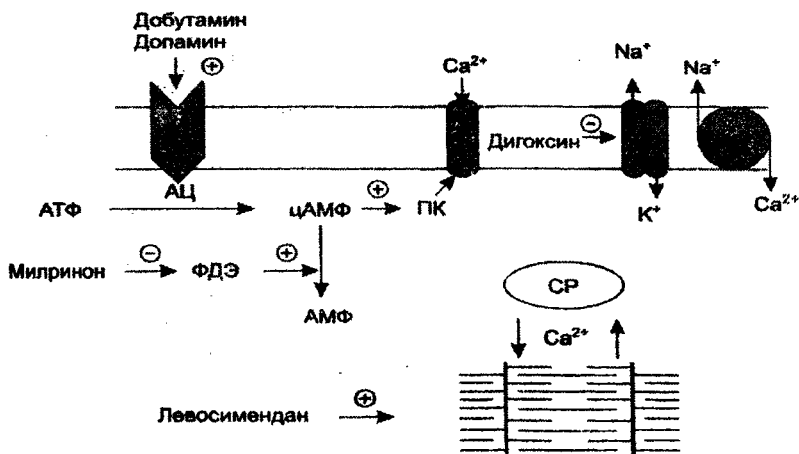
- дигоксин показан при: сердечной недостаточности, плохо купирующейся другими лекарственными средствами, тахиформе фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с фракцией выброса < 40%;
- дигоксин противопоказан при субаортальном и митральном стенозах.

В остальных случаях наблюдаются противоречивые подходы. Обращается внимание на опасность дигоксина у лиц перенесших инфаркт миокарда, т.к. увеличивает дисфункцию левого желудочка.

Кардиотонический эффект СГ объясняют так: согласно гипотезы Repke сердечные гликозиды связываются с SH группой мембранной K, Na-АТФ-азы в диапазоне 20-40%, что способствует торможению электролитной помпы и увеличению в клетке содержа-

ния натрия. Последний повышает концентрацию ионообменного кальция Ca^{2+} , который связывается с тропонином. Этот комплекс вызывает конформационные изменения тропомиозина, устраняя при этом стерическую блокаду активных центров актина (Рисунок 8). Предполагается наличие еще одного рецептора СГ в эндоплазматическом ретикулу-ме в локусах связывания ионообменного кальция (Ca^{2+}).

Здравоохранение перешло на применение дигоксина. Современные его формы хо-рошо всасываются (80-90%), незначительно подвергаются печеночно-кишечному кру-гообороту, но увеличивается нагрузка на почки. СГ нередко дают нежелательные эф-фекты: синдром желудочной диспепсии (потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в животе), развитие атрио-вентрикулярной блокады, появление экстрасистолии, характерна желудочковая бигимения. Намечается тенденция к использованию малых доз дигоксина по 0,25 мг/сутки для поддержания компенсации СН. В 2006г. предложено использовать ещё меньшую дозу дигоксина (0,125 мг/сутки).



АЦ - аденилатциклаза, ПК - протеинкиназа, ФДЭ - фосфодиэстераза, СР - саркоплазматический ретикулум.

Рисунок 8 - Механизм действия ЛС с положительным инотропным эффектом

Медицина постоянно ведет поиск новых кардиотонических лекарственных средств. Одни из них оказывают эффект через систему циклических нуклеотидов (цАМФ) или прямо через кальций. Среди последних – это хлористый (глюконат) кальций, но с кардиотонической целью он не применяется, а совместный прием с СГ может вызвать симптомы передозировки последних. Предложен совершенно иной подход к повышению сократительной функции миокарда – назначение сенситизаторов к Ca^{2+} . Если старые предложения (сультазол, изомизол) не нашли применения в клинике, то левосимендан начал использоваться в практической медицине (см. Рисунок 8). Это ЛС является альтернативой допамину и добутамину в лечении острой сердечной недостаточности при ИМ. Выпускается по 5 мл во флаконах (2,5 мг/мл) для инфузионного раствора. Назначается по 12-24 мкг/кг и вводится в течение не более 10 мин., затем переходят на длительное непрерывное введение со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Оценка производится через 30-60 мин. Если появляется тахикардия (или усиливается), снижается АД, то вводят по 0,05 мкг/кг/мин, при стабильном состоянии. Далее по 0,2 мкг/кг/мин. Левосимендан снижает летальность у 11 из 100 пациентов с низким УО. Если эффектив-

ность добутина доказана на уровне «С», то левосимендана – на уровне «В». Последний улучшает систолическую и диастолическую функции ЛЖ у лиц ОИМ.

Среди ЛС, увеличивающих инотропную функцию миокарда через цАМФ различают (см. Рисунок 8):

- стимуляторы β_1 -АР (добутамин, допамин, ксамотерол)
- блокаторы фосфодиэстеразы (метилксантины, амринон, милринон)
- стимуляторы синтеза аденилатциклазы (глюкагон, форсколин).

При СН плотность β_1 -АР снижена, что вроде бы оправдывает назначение их стимуляторов, однако эти ЛС:

- имеют короткий T-50
- увеличивают АД и ЧСС, особенно при увеличении дозы
- увеличивают неэкономный расход O_2 .

Добутамин вводится в/в и эффекты дозозависимые:

- увеличивается сократимость миокарда
- снижается пред- и постнагрузка.

В средних дозах не влияет на АД, снижает сопротивление в малом круге кровообращения. T-50 = 2-4 минуты. Вводят в виде инфузии. После 3-х суток развивается резистентность.

Показания: острая и тяжелая СН, в том числе в острой фазе ИМ, при хирургическом вмешательстве, при передозировке β -АБ.

Вводят в/в со скоростью 2,5-20 мкг/кг/мин (до 40 мкг/кг/мин). Устойчивая концентрация в плазме достигается в течение 10-15 мин.

Показания к допамину:

- артериальная гипотензия при кардиогенном и септическом шоках
- острая сердечная недостаточность
- ОПН

Для нормализации гемодинамики допамин вводят со скоростью 5-10 мкг/кг/мин. T-50 равен 2 мин. Начальная скорость 0,5-1 мкг/кг/мин, затем дозу повышают до желаемых показателей АД. При кардиогенном шоке допамин незаменимое ЛС. Это ЛС в дозе 2,5 мкг/мин стимулирует допаминовые рецепторы и усиливает сократимость миокарда без увеличения ЧСС и АД; в дозе 5-10 мкг/мин дополнительно стимулирует β_1 -АР, учащает сердечную деятельность и в дозе более 10 мкг/мин стимулирует все адренергические рецепторы, что ведет к увеличению ЧСС и повышению АД. Эта группа средств используется при острой левожелудочковой недостаточности, при любой СН, если не переносятся СГ или имеются противопоказания к их назначению (ав блокады).

Появление в начале 80-х годов амринона, обладающего прямым кардиотоническим и вазодилатирующим действием вызвало определенный оптимизм среди врачей. Впоследствии многоцентровые исследования выявили увеличение смертности больных с СН на 30% при применении блокаторов ФДЭ больше месяца. В настоящее время эта группа средств назначается на короткий период (2-3 нед.) при противопоказаниях к применению СГ.

На 2004 г завершено более 20 плацебо контролируемых клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность β -АБ в лечении ХСН на фоне систолической дисфункции как ишемического, так и неишемического генеза. Бисопролол, карведилол, метопролол существенно улучшали прогноз (на 34-35%), уменьшалась частота госпитализаций, снижался риск смертности (для карведилола, метопролола - на 35%, а для бисопролола - на 34%). Однако метопролол короткого действия такого эффекта не давал.

Рекомендуются определенные условия терапии β -АБ при ХСН:

- лечение начинать после достижения стабильного состояния пациента;
- установлена стабилизирующая доза иАПФ и мочегонных;
- систолическое АД не менее 90 мм. рт.ст.

В 2004 г. Европейское общество кардиологов предложило новые доработанные практические рекомендации по использованию β -АБ. Всем больным с компенсированной СН без гипотензии, брадикардии, бронхиальной астмы рекомендован один из β -АБ: карведилол, метопролол или бисопролол. Начинать следует с низкой дозы, постепенно (не чаще чем через две недели дозу удваивают, стремясь к цели). Схема подбора доз β -АБ у пациентов с ХСН представлена в Таблице 35.

Таблица 35 – Схема подбора доз β -АБ у пациентов с ХСН

ЛС	Недели подбора и дозы лекарственных средств					Целевая доза
	1-я	3-я	5-7-я	9-11-я	11-15-я	
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в день	2,5 мг 1 раз в день	5 мг 1 раз в день	7,5мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день	10 мг 1 раз в день
Карведилол	3,125 мг 2 раза в день	6,25 мг 2 раза в день	12,5 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день
Небиволол*	1,25 мг 1 раз в день	2,5 мг 1 раз в день	5 мг 1 раз в день	5 мг 1 раз в день	5-10 мг 1 раз в день	10мг 1 раз в день
Метопролол сукцинат	6,25 мг 2 раза в день	12,5 мг 2 раза в день	25 мг 2 раза в день	50 мг 2 раза в день	50 мг 2 раза в день	50-75мг 2 раза в день

Примечание: * - у больных старше 70 лет

В 2006 г. появились публикации относительно лечения СН с применением небиволола. Выработка NO в эндотелии сосудов приводит к:

- вено- и артериодилатации;
- снижению пред- и постнагрузки;
- снижению конечно-диастолического давления ЛЖ;
- устранению диастолической дисфункции ЛЖ.

Начальная доза 5 мг/сутки, может быть уменьшена до 1,25-2,5 мг/сутки. Правила подбора пациентов к лечению небивололом такие же как и других β -АБ.

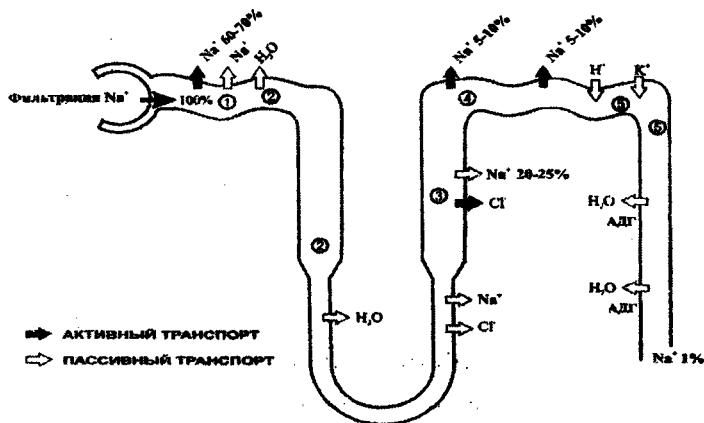
Бронхиальная астма является самой частой причиной не назначения β -АБ лицам с СН, но появились данные, что риск смерти при ХОБЛ с перенесенным ИМ без использования β -АБ составил 57,8%, а с их использованием – 16%, т.е. риск смерти уменьшился на 40%. В США приблизительно 18% больных с бронхиальной астмой после ИМ получают β -АБ.

При СН в связи с уменьшением УО компенсаторно повышается периферическое сопротивление, но, как правило, избыточно, увеличивая нагрузку на сердце. Поэтому при СН оправдано назначение периферических вазодилататоров. В настоящее время оптимальным средством являются иАПФ, которые уменьшают приток и улучшают отток крови от сердца (уменьшают пред- и постнагрузку). Дополнительно известны другие полезные эффекты этих лекарственных средств:

- обладают умеренным диуретическим эффектом (уменьшает задержку натрия и воды в почках, а также эффект через снижение синтеза альдостерона)
- увеличивают кровоток в мышцах (при СН он снижен), повышая толерантность к физической нагрузке
- уменьшают ГЛЖ, снижают дилатацию сердца, т.е. обладает кардиопротективным действием
- снижают прогрессирование заболевания у больных с дисфункцией левого желудочка.

Назначают с малых доз. Например каптоприл с 12,5 мг 2 раза в сутки с повышением дозы до эффективной (или появления побочных эффектов). Больше всего доказательств об эффективности получено на 2007 г. относительно каптоприла и эналаприла. Другие данные представлены в разделе противогипертензивные средства. Общепризнанно, что все больные СН должны получать иАПФ. Данные о том, что диуретики продлевают жизнь больных с ХСН нет, но, естественно, они улучшают качество жизни.

К препаратам 1-го ряда при СН относят диуретики. Различают несколько групп по их месту и механизму действия. Локализация действия диуретиков в разных отделах нефрона представлена на Рисунке 9.



- 1 - ингибиторы карбоангидразы; 2 - осмотические диуретики; 3 - петлевые диуретики; 4 - тиазидные и тиазидоподобные диуретики; 5 - калийсберегающие диуретики.

Рисунок 9 - Локализация действия диуретиков в разных отделах нефрона

Среди диуретиков есть петлевые (метилксантины), действующие на проксимальный отдел нефрона (маннитол, ацетазоламид), на восходящий отдел петли Генле (фуросемид, этакриновая кислота), на начальную часть дистального извитого канальца (тиазиды, бринальдикс) и на собирательные трубочки (спиронолактон, амилорид, триамтерен). По механизму действия различают: расширяющие сосуды клубочков (метилксантины), блокирующие реабсорбцию в проксимальном канальце (маннитол), тормозящие всасывание хлора в восходящем отделе (фуросемид), тиазидные диуретики тормозят активность фосфодиэстеразы и сукциндегидрогеназы в дистальных извитых канальцах, что уменьшает реабсорбцию хлора и натрия, неконкурентные ингибиторы альдостерона уменьшают отрицательный потенциал в люменальной мембране канальца, что способствует секреции калия в просвет последнего. Спиронолактон является конкурентным ингибитором аккумуляции в ядре альдостерона. При острой ситуации и при тяжелой СН показаны быстродействующие диуретики, прежде всего фуросемид в дозе 80-120 мг (и более) в сутки парентерально. При хронических отеках показаны диуретики средней продолжительности действия (тиазидные и тиазидоподобные). Различают 2 периода в их применении:

- период схождения отеков (контроль массы тела);
- период поддерживающей терапии.

В первый период выбирается доза, способствующая выделению 2-3 л мочи в сутки, если диурез ниже, то на следующие сутки дозу диуретика наращивают, а при рефрактерности отеков показана комбинированная терапия с воздействием на различные отделы нефрона. Поддерживающая доза подбирается индивидуально, назначается минимально активная доза, на фоне которой отсутствуют отеки. Принимается ежедневно или прерывисто. Через месяц применения следует перейти на использование другого диуретика для профилактики привыкания.

Безопасность терапии диуретиков оценивают по АД и ЧСС (в положении лежа и стоя). Снижение АД более чем на 15 мм. рт. ст., увеличение ЧСС на 15 ударов в минуту считают признаком гиповолемии.

Спиронолактон обладает незначительным диуретическим эффектом и применяется он при III-IV ст. по NYHA для профилактики гипокалиемии и усиления диуреза. При более легкой степени СН доказательного эффекта спиронолактона пока нет. Есть более селективный блокатор альдостероновых рецепторов - эплеренон. В последнее время доказано, что назначение спиронолактона в небольшой дозе (12,5-50 мг/сутки) при тяжелой СН увеличивает выживаемость таких пациентов. Эти ЛС благоприятно влияют на механизмы аритмогенеза, включая ремоделирование ЛЖ, фиброз миокарда. Показания к назначению спиронолактона и его преимущества представлены в Таблице 36.

Таблица 36 -- Показания к назначению спиронолактона и его преимущества

ЛС	Показания к назначению	Преимущества при применении
Спиронолактон	<ul style="list-style-type: none"> • Сердечная недостаточность • Артериальная гипертензия • Инфаркт миокарда • Первичный гиперальдостеронизм • Отеки при циррозе печени, нефротическом синдроме • Профилактика гипокалиемии 	<ul style="list-style-type: none"> • Сочетание свойств антагониста альдостерона и калийсберегающего диуретика • Эффективность доказана многоцентровыми исследованиями и многолетним опытом • Максимальный клинический и экономический эффект при минимальных затратах • Входит в международные стандарты лечения ХСН • Наиболее эффективная и безопасная комбинация с лизиноприлом

Диуретические ЛС разделяют по механизму действия (дано выше), скорости наступления и длительности мочегонного эффекта, силе действия, влиянию на КЩР.

Ингибитор карбоангидразы ацетозоламид в/в при отечном синдроме применяется редко. В связи с тем, что ацетозоламид блокирует синтез внутриглазной и спинномозговой жидкостей, его назначают при глаукоме, при судорожном синдроме (эпилепсии).

Осмотические диуретики (маннитол, мочешина) повышают осмотическое давление крови, увеличивают почечный кровоток, повышают осмолярность первичной мочи, уменьшают реабсорбцию воды и таким образом увеличивают диурез. Применяют при отеке мозга, при остром приступе глаукомы, однократно при ОПН вследствие острого канальцевого некроза для перевода олигурической фазы в неолигурическую.

Петлевые диуретики вызывают выраженный диурез (до 25% профильтрованного Na^+). При выраженном диурезе происходит значительная потеря K^+ и H^+ и по неизвестным пока причинам – Mg^{2+} и Ca^{2+} . Из-за наличия в молекуле фуросемида сульфаниламидной группы угнетается карбоангидраза, но этот эффект наблюдается при назначении фуросемида в больших дозах. Клинически значимые изменения КЩР крови формируются под влиянием повышенной экскреции ионов H^+ с развитием метаболического алкалоза.

Фуросемид усиливает почечный кровоток, распределяет его в пользу коркового слоя почек за счет активации калликрениновой системы и, возможно, повышением синтеза Pg (косвенно это подвергнется снижению диуреза при совместном применении фуросемида и НПВС). Фуросемид эффективен при снижении КФ ниже 30 мл/мин. При длительном применении фуросемида повышается концентрация в плазме крови мочевой кислоты. Фуросемид непосредственно снижает тонус вен и этот эффект предшествует диуретическому, и связан с увеличением синтеза натрийуретического фактора.

Фуросемид в значительной степени (80%) связывается с белками плазмы крови и поэтому секретируется в проксимальных канальцах. Фуросемид показан при гипертоническом кризе, острой и хронической СН, отеком синдроме при циррозе печени, ОПН и ХПН, острых отравлениях для форсированного диуреза, при гиперкальциемии, гиперкалиемии. Появился новый петлевой салуретик – торасемид. В отличие от фуросемида он дополнительно блокирует рецепторы альдостерона, реже вызывает гипокалиемию, действует более длительно, по противогипертензивному действию близок к тиазидным и тиазидоподобным диуретикам. Побочные реакции при приеме диуретиков разных групп представлены в Таблице 37.

Таблица 37 – Побочные реакции при приеме диуретиков разных групп

Группы диуретиков	Побочные реакции
Тиазидные и тиазидоподобные	Гипокалиемия, гиперурикемия, диспептические явления, нарушение метаболизма глюкозы, кожная сыпь, фотосенсибилизация, парестезии, слабость, тромбоцитопеническая пурпура, желтуха, панкреатит, некротический васкулит (редко)
Петлевые	Гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гиперурикемия, диспептические явления, кожная сыпь, острая гиповолемия (при введении в вену), ототоксичность (при введении в вену или при приеме больших доз)
Прямые антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, гинекомастия, гирсутизм, нарушения менструального цикла, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, язва желудка
Непрямые антагонисты альдостерона	Гиперкалиемия, тошнота, рвота, головная боль, мегалобластная анемия, интерстициальный нефрит

Индапамид может вызвать гиперкальциурию (чаще у женщин), и способствовать развитию остеопороза, переломов костей.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики вызывают умеренный натрийурез, т.к. до 90% Na реабсорбируется в проксимальных извитых канальцах, а эти ЛС действуют в области дистальных извитых канальцев. Угнетая реабсорбцию Na и увеличивая его концентрацию в собирательных трубках, они дают выраженную секрецию K^+ (другие побочные реакции см. Таблица 24). До 20% у лиц, принимающих тиазиды, нарушается эректильная функция. Тиазиды оказывают прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы резистивных сосудов, нарушают метаболизм углеводов и липидов. Показания: АГ, ХСН, кальциевый нефролитиаз, несахарный диабет.

Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) действуют в собирательных трубках, где происходит раздельный транспорт воды и ионов, первый за счет АДГ, второй (Na) – альдостерона (А). Вход Na в клетку вызывает деполяризацию мембраны, создает электрохимический градиент, по которому K^+ и H^+ пассивно выходят из клетки в просвет собирательной трубочки. Основное содержание K^+ в моче (40-80 мэкв/с) регулируется именно процессом секреции в собирательных трубках K^+, Na^+ -АТФ-азой. Ионы Cl^- поступают в клетки эпителия и затем в кровь пассивно. В этом отделе нефрона происходит основная концентрация мочи вследствие пассивной реабсорбции воды.

В клетке эпителия нефрона А. связывается с минералокортикоидными рецепторами. Этот комплекс взаимодействует с ДНК, в результате происходит синтез альдостерон-стимулированных белков, которые активируют натриевые каналы и происходит активная реабсорбция Na, электрохимический трансмембранный градиент увеличивается, и K^+ и Na^+ секретируются в просвет нефрона. Антагонисты А. вызывают блокаду альдо-

стероновых рецепторов и тормозят вышеописанный процесс (снижение реабсорбции Na^+ и секреции K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Выраженность диуреза зависит от содержания альдостерона. Спиронолактон вызывает также угнетение стимулированного альдостероном фиброза в миокарде. Эффект обусловлен активным метаболитом - канреноном.

Антагонисты альдостерона показаны при тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA), при первичном гиперальдостеронизме, циррозе печени. Вероятность гиперкалиемии увеличивается при совместном применении спиронолактона с ИАПФ.

Непрямые антагонисты А. включают триамтерен (амилорид в 10 раз сильнее). Он блокирует Na каналы в дистальной части дистальных канальцев и собирательных трубочек и уменьшает реабсорбцию Na^+ и соответственно уменьшает секрецию K^+ и H^+ , уменьшает экскрецию Mg^{2+} , Ca^{2+} . Действие не зависит от содержания в крови альдостерона. Триамтерен слабый антагонист фолиевой кислоты и при заболеваниях печени может вызывать металобластический тип кроветворения. Непрямые антагонисты альдостерона назначаются в основном с петлевыми и тиазидными диуретиками для предупреждения гипокалиемии. Основные фармакокинетические показатели диуретиков представлены в Таблице 38. Дозы и временные характеристики действия диуретиков отражены в Таблице 39.

Таблица 38 – Основные ФК показатели диуретиков

МНН	Связывание с белками, %	Биодоступность, %	T-50, часы	Экскреция, %	
				Почки	ЖКТ
Фуросемид	90-97	64-82	1-1,5	85%	15%
Гидрохлортиазид	64	71	5-15	100%	
Индапамид	70-80		10-22	70% в виде метаболита	7% в неизменённом виде
Спиронолактон	90	90	10-24 канренон	90% в виде метаболита	10% в неизменённом виде
Триамтерен	50-70	33-72	1,5-4	90% в виде метаболита	10%

Таблица 39 – Дозы и временные характеристики действия диуретиков

МНН	Путь введения	Средняя доза, г		Начало действия	Время до достижения максимального эффекта	Длительность действия
		разовая	суточная			
Фуросемид	Внутрь	0,04-0,24	до 0,5	30-60 мин	1-2 ч	6-8 ч
	В/в	0,02-0,08	до 1,0	5-10 мин	До 30 мин	2-4 ч
Гидрохлортиазид	Внутрь	0,025-0,2	до 0,1	2 ч	4ч	6-12 ч
Индапамид	Внутрь	0,02-0,4	0,02-0,06	1-3 (3-5 ч*)	4-6 ч	8-24 ч
Триамтерен	Внутрь	0,025-0,1	до 0,3	2-4 ч	2-4 ч	7-9 ч
Спиронолактон	Внутрь	0,025-0,1	до 0,4	2-3-й день	4-5-й день	2-3 дня после отмены

Примечание: * Только при II-IV ФК ХСН по NYHA

Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от ФК ХСН приведены в Таблице 40. Лекарственные средства, эффективность которых у пациентов ХСН доказана в ходе клинических испытаний, перечислены в Таблице 41.

Нередко при СН наблюдается рефрактерность (устойчивость к лечению). Наблюдается это при выраженной кардиомегалии, когда сердце расширено более чем на 70%. В такой ситуации не срабатывает закон Франка-Старлинга. При тяжелой СН наблюда-

ется блокада рецепторов к СГ (показан плазмозерез) или вторичный гиперальдостеронизм (показан спиронолактон). При рефракторной СН рекомендуется замена петлевого диуретика на другой, сочетание петлевого диуретика с тиазидами. Показан кратковременный курс внутривенного введения диуретика (т.к. при отеке кишечника уменьшается биодоступность лекарственного средства), принимаются меры по увеличению биодоступности периферических вазодилататоров.

Таблица 40 – Рекомендации по выбору ЛС в зависимости от ФК ХСН

Клинические проявления	ФК СН	Группы ЛС
Нет	I	иАПФ, β-АБ при перенесенном и/м
Есть	II-IIIa	иАПФ, β-АБ, диуретики, дигоксин не более 0,25 мг/сутки
	III,	иАПФ, диуретик +спиронолактон, β-АБ, дигоксин 0,25 мг
	IV	иАПФ, диуретик, спиронолактон, β-АБ, Дигоксин не более 0,25 мг/сутки

Таблица 41 – ЛС, эффективность которых у пациентов ХСН доказана в ходе клинических испытаний

ЛС	Уменьшение выраженности симптомов	Уменьшение числа декомпенсации	Уменьшение смертности
иАПФ	+++	+++	+++
β-АБ	++	+++	+++
Спиронолактон	++	+++	+++*
Диуретики	+++	?	?
Дигоксин	+++	+++	0
Блокаторы АГТ-II Р1	++	++	+/0
Амлодипин	++	++	0
Изосорбида динитрат	++	++	++

Примечание: * Только при II-IV ФК ХСН по NYHA

Недавно предложено новое кардиотоническое ЛС веснаринон, механизм действия которого сводится к уменьшению калиевого тока и удлинению периода открытия натриевых каналов. Дальнейшие исследования уточнят судьбу веснаринона.

В настоящее время иАПФ как классические (каптоприл, эналаприл), так и новые (фозиноприл, периндоприл) могут быть в первую очередь рекомендованы для профилактики и лечения ХСН. Не исключается прием и других иАПФ. Имеются доказательства относительно 3-х β-АБ – метопролола, карведилола и бисопролола. Эти ЛС наряду с иАПФ уменьшают смертность больных с ХСН. То же самое доказано относительно спиронолактона.

Теоретически имеют перспективы в лечении больных хронической сердечной недостаточностью ингибиторы ангиотензиновых рецепторов, эндотелина, вазопрессина, эндопептилаз, разрушающих предсердный натрийуретический пептид (естественного антагониста ангиотензина II). С последней целью изучается омапатрилат (в настоящее время положительный эффект отрицается). Есть сообщения об использовании ростовых гормонов, инсулина и тироксина, ингибиторов интерлейкинов (прежде всего фактора некроза опухоли α; ФНО-α или TNF). Открываются возможности генной терапии и клеточного переноса, а также регулирование размеров сердца.

Тестовое задание к главе 7

1. Какое ЛС не входит в основную группу средств для лечения ХСН:
 - а) диуретики
 - б) спиронолактон
 - в) статины
 - г) сердечные гликозиды
2. Какое ЛС не улучшает прогноз пациента с ХСН:
 - а) сердечные гликозиды
 - б) спиронолактон
 - в) иАПФ
 - г) β -АБ
3. Какой β -АБ не применяется при лечении ХСН:
 - а) метопролол тартарат
 - б) метопролол сукцинат
 - в) карведилол
 - г) бисопролол
4. Выделите оптимальный подход к началу лечения отечного синдрома при ХСН:
 - а) фуросемид внутрь
 - б) гидрохлортиазид в дозе 100 мг в сутки
 - в) гидрохлортиазид в дозе 50 мг в сутки
 - г) фуросемид в/вДать комментарий
5. На какие функции миокарда сердечные гликозиды и БАБ действуют однонаправлено:
 - а) автоматизм
 - б) возбудимость
 - в) проводимость
 - г) сократимость
6. Выделите диуретик с комбинированным механизмом действия:
 - а) спиронолактон
 - б) фуросемид
 - в) торасемид
 - г) гидрохлортиазид
7. Выберите наиболее эффективное ЛС для лечения кардиогенного шока:
 - а) строфантин
 - б) добутамин
 - в) допамин
 - г) левосимендан
8. Выделите первостепенное ЛС при ХСН:
 - а) иАПФ
 - б) гидрохлортиазид
 - в) спиронолактон
 - г) карведилол
9. Какое ЛС из основной группы ЛС для лечения ХСН, положительно влияет на все шесть целей лечения:
 - а) диуретики
 - б) β -АБ
 - в) иАПФ
 - г) сердечные гликозиды
10. Какой антагонист альдостерона не влияет прямо на его рецепторы:
 - а) спиронолактон
 - б) триамтерен
 - в) канреонат
 - г) торасемид

Глава 8

Клиническая фармакология антимикробных лекарственных средств (АМЛС)

Антимикробные ЛС (АМЛС) – вещества, действующие на микроорганизмы (вне зависимости от их природного, полусинтетического или синтетического происхождения).

Антибиотики (от древне-греческого *ἀντί* – *anti* - против, *βίος* – *bios* - жизнь) - вещества природного (микробного, животного или растительного) или полусинтетического происхождения, способные подавлять рост микроорганизмов или вызывать их гибель.

Таким образом, АМЛС более широкое понятие, куда входят антибиотики и вещества синтетического происхождения, действующие на микроорганизмы.

Подсчитано, что в 1997 г. антибиотиков в мире продано на 17 млрд. долларов, 12 из них потрачено на амбулаторное лечение. Почти каждый седьмой житель планеты 1 раз в год принимает антибиотики. Особенно часто антибиотики используются в пульмонологии. Только в 1997 г. выписано 818 млн. рецептов на антибиотики для лечения дыхательных путей.

Среди достижений лечебной медицины в XX веке приоритет принадлежит созданию АМЛС. Эти средства (наряду с химиопрепаратами) действуют на причину заболевания. Данное обстоятельство накладывает огромную ответственность на медицинских работников в плане решения о назначении АМЛС, выбора ЛС, длительности применения и т.д. От адекватности этого зависит не только здоровье, но нередко и жизнь пациента.

Когда в начале 40-х годов XX столетия группой английских ученых был получен пенициллин, то казалось, что найдена «волшебная пуля» П. Эрлиха, которая убивает микроорганизмы, не затрагивая ткани человека. Однако уже спустя 7 лет французские ученые обобщили опыт применения пенициллина в монографии под темпераментным названием «Злодеяния антибиотиков».

После 60 лет применения антибиотиков мы имеем наряду с выдающимися достижениями в лечении инфекционно-зависимых болезней также нежелательные последствия:

- рост множественноустойчивых штаммов микроорганизмов;
- возрастание удельного веса в патологии условно-патогенной и вирусной инфекции;
- увеличение частоты вялотекущих атипичных инфекционных процессов;
- возникновение побочных эффектов антибиотиков.

В настоящее время наиболее актуальным последствием применения АМЛС считается рост устойчивости микроорганизмов к ним. Важно выделить при этом две особенности:

- данное последствие можно оценить только ретроспективно и нередко спустя многие годы;
- при применении одного АМЛС развивается устойчивость еще к 3-4 другим АМЛС из-за схожести механизмов этого процесса.

Различают 4 основных механизма устойчивости:

- инактивирование АМЛС путем образования микробами ферментов, разрушающих их;
- изменение проницаемости клеточной оболочки микроба;
- уменьшение аффинитета (сродства) АМЛС к соответствующему рецептору;
- образование своеобразной помпы, выталкивающей АМЛС из микробной клетки.

Резистентность формируется путем мутации устойчивых штаммов микробов и путем генетической передачи через хромосомы и плазмиды.

Факторы риска развития резистентности к антибиотикам микробов полностью не раскрыты, но главное - это нерациональное применение этих ЛС.

В педиатрии существенную роль в формировании устойчивости к бета-лактамам антибиотикам приписывают применению их внутрь, продолжительностью курса лечения более 5 дней и назначению ЛС в низких дозах (относительный риск развития устойчивости равен соответственно 3, 3,5 и 5,9). Появились сообщения, что главным фактором формирования множественно устойчивых пневмококков являются:

- предшествующая антибиотикотерапия (АБТ);
- детский или пожилой возраст;
- госпитализация пациентов.

Клинико-фармакологические требования к АМЛС:

- селективное подавление патогенных микробов;
- бактерицидный тип действия;
- медленное развитие устойчивости микробов к АМЛС;
- иметь устойчивость к бета-лактамазам;
- иметь длительный Т-50 (прием 1-2 раза в сутки);
- максимальное накопление в зоне воспаления (макролиды II поколения);
- не повреждать воспаленную ткань (орган);
- сохранять устойчивость к продуктам распада ткани и микробов (минимально пенициллины, максимально фторхинолоны);
- при грам«-» инфекции предупреждать развитие эндотоксического шока (имипенем);
- выпускаться в различной форме с целью ступенчатой антибиотикотерапии (АБТ);
- должно быть соответствие между стоимостью и эффективностью.

Человек контактирует с огромным количеством микробов, абсолютное большинство которых является союзниками животных и при их подавлении может развиваться суперинфекция. Прием АМЛС 1-2 раза в сутки удобно для пациента и главное в течение суток поддерживается равномерно бактерицидная или бактериостатическая концентрация ЛС, что предупреждает селекцию устойчивых штаммов. Для снижения стоимости применения АМЛС предлагается ступенчатый метод терапии (при начинающем снижении лихорадки через 2-3 дня переходят на тот же антибиотик для приема внутрь или заменяют родственным). Такой подход сам по себе уменьшает стоимость АБТ на 30-60%. Важно оценить соответствие между стоимостью и эффективностью.

Р. Карпов (1997) приводит прогнозируемую стоимость (в долларах США) амбулаторного лечения пневмонии:

- пенициллин парентерально 45;
- ципрофлоксацин 19,8;
- офлоксацин 17,8;
- аугментин 15,2;
- ампициллин 12;
- цефалексин 9,6;
- азитромицин (сумамед) 8 долларов США.

Цифры приводятся с учетом работы медработника и затрат на шприцы, спирт и т.д. В некоторых случаях это может превышать стоимость самого ЛС. Внутривенное введение стоит 0.87\$, внутримышечное - 0.09 \$. К большому сожалению это не учитывается врачами.

АМЛС классифицируют по нескольким критериям: по механизму действия, по химическому строению, спектру и силе действия. По механизму действия АМЛС подразделяют на 5 групп (в сокращенном виде):

• ингибиторы синтеза клеточной оболочки микробов на одной из последних стадий сборки пептидогликанов. В этом принимает участие карбоксипептидаза. Бета-лактаминный антибиотик имеет структурное сходство с субстратом (Д-ала-Д-ала) и связывается с пенициллинсвязывающим белком (ПСБ) в центре фермента, предназначенного для субстрата. Происходит конкурентное торможение образования пептидогликанов, что способствует поступлению жидкости в микробную клетку и ее гибели. В последнее время предполагается, что бета-лактамные антибиотики нарушают синтез адгезивных белков, способствующих связыванию микроба с клеткой микроорганизма. Гликопептидные антибиотики (ванкомицин, ристомоцин) имеют иной механизм действия. Известно, что ванкомицин образует комплексы с полимерами бактерий оболочки за счет связывания D-АЛА-D-АЛА мономеров пептидогликана. Нарушает формирование оболочки, синтез РНК, проницаемость цитоплазматической мембраны, что приводит к лизису бактерий. Оказывает медленное бактерицидное действие. В отношении энтерококков действует бактериостатически. На большинство грам(+) микроорганизмов не действует, т.к. большая молекула гликопептидов (ванкомицина) не соответствует порам наружной мембраны этих микроорганизмов:

- АМЛС нарушающие функцию клеточной мембраны. Это полимексин и полиены
- ингибиторы синтеза НК:
- 1. Блокаторы матричных функций ДНК - противоопухолевые АМЛС;
- 2. Блокаторы РНК-полимеразы (нарушается транскрипция) - рифамицины;
- 3. Блокаторы ДНК-полимеразы (нарушается репликация) - фторхинолоны.
- ингибиторы синтеза белка, что нарушает сборку пептидной цепи на рибосомах: аминогликозиды нарушают последовательность включения аминокислот в пептидную цепь, макролиды блокируют наращивание цепи, линкозамиды нарушают синтез пептидов в начале сборки, тетрациклины блокируют синтез транспортной РНК, а хлорамфеникол нарушает формирование связей между отдельными пептидами.
- ингибиторы бактериального метаболизма фолиевой кислоты. Это сульфаниламиды и триметоприм.

В понятие ФД АМЛС входит взаимоотношение между концентрациями ЛС в организме и его активностью. Вследствие этого, выделяют 2 группы антибиотиков – с концентрационнозависимой и с времязависимой антимикробной активностью. Для первой группы ЛС, например аминогликозиды или фторхинолоны, степень гибели бактерий коррелирует с концентрацией АМЛС в биологической среде (в сыворотке крови). Поэтому целью режима дозирования является достижение максимально переносимой концентрации ЛС (обычно в 12-14 раз выше МПК). Для АМЛС с времязависимым антимикробным действием наиболее важным является длительное поддержание концентрации на относительно невысоком уровне (в 3-4 раза выше МПК). К таким АМЛС относятся β-лактамы. Целью режимов их дозирования является поддержание в сыворотке крови и очаге инфекции концентрации ЛС, в 4 раза превышающей МПК и должна сохраняться в течение 40-60% временного интервала между дозами.

Выделение бактерицидных и бактериостатических АМЛС имеет большое практическое значение при лечении угрожающих жизни инфекций, особенно у лиц с нарушением иммунитета. При нормальном иммунитете приостановление размножения микроорганизмов оказывается вполне достаточным, чтобы элиминацию патогенных микроорганизмов завершила иммунная система.

Бактерицидность ЛС имеет значение при таких инфекциях, как инфекционный эндокардит, остеомиелит, менингит, нейтропеническая лихорадка и др. Из ФК характеристик наиболее важным при выборе АМЛС является способность его проникать в очаг инфекции и создавать в нем концентрации, достаточные для «цидного» или «статического» действия. Для АМЛС, принимаемых внутрь, важнейшее значение имеет биодоступность. Последняя может изменяться при усовершенствовании производства ЛС. Так, амоксициллин в таблетках или капсулах имеет биодоступность 75-80%, а у специальной

растворимой формы («солвотаб») она превышает 90%. Период полувыведения определяет кратность введения (приема) АМЛС. Его величина зависит от экскреторных органов (почек и в меньшей степени печени).

Бета-лактамы антибиотики подразделяются на 4 группы:

- пенициллины
- цефалоспорины
- новые бета-лактамы антибиотики

Группы β-лактамных антибиотиков представлены в Таблице 42.

Группа пенициллина имеет несколько поколений. В связи с тем, что уже в 50-х годах появились пенициллиноустойчивые штаммы стафилококка и возросла патогенная роль синегнойной палочки (СПП), ученые стремились создать АМЛС, действующие на эти микробы.

Таблица 42 - Группы β-лактамных антибиотиков

Группа пенициллина	Группа цефалоспоринов	Группа карбапенемов
Первое поколение Бензилпенициллин Бензаминпенициллин ФАУ-пенициллин	Первое поколение - активны против грам«+» микробов (цефазолин)	Первая группа - ограниченная активность в отношении <i>P. aeruginosa</i> (эртапенем)
Второе поколение полусинтетические - с расширенным спектром действия (ампициллин, амоксициллин) - устойчивые к стафилококковой β-лактамазе (оксациллин) - действующие на СПП (карбенициллин)	Второе поколение - активны против грам«+» и грам«-» микроорганизмов (цефаклор, цефуроксим)	Вторая группа - активны против неферментирующих грамотрицательных бактерий (имипенем, меропенем)
Третье поколение - уреидопенициллины, действуют на СПП, широкий спектр (азлоциллин, пиперациллин)	Третье поколение - активны против грам«-» палочек (цефотаксим, цефтазидим)	Группа монобактамов - активны против аэробной грамотрицательной флоры (азтронам)
Защищенные пенициллины Амоксициллин+к/к (аугментин, амоксиклав) Ампициллин+сульбактам Тикарциллин+к/к (тиментин) Пиперациллин+тазобактам (тазацин)	Четвертое поколение - активны против грам«+» микробов (цефепим) Защищенные цефалоспорины Цефеперзон+сульбактам (сульперазон)	

В 1955 г выделено ядро пенициллина (6-аминопенициллановая кислота) и к 1960 году созданы три группы полусинтетических антибиотиков:

- оксациллин, устойчивый к стафилококковой бета-лактамазе
- карбенициллин, действующий на синегнойную палочку;
- ампициллин, обладающий широким спектром действия.

Оксациллин устойчив к бета-лактамазе благодаря наличию боковой ацильной группы, защищающей бета-лактамное кольцо от разрушения. Это резервный антибиотик для лечения стафилококковой инфекции, устойчивой к пенициллину.

Карбенициллин в настоящее время почти не применяется (токсичен для почек, печени, крови), т.к. в аптеках появились более безопасные и значительно более эффективные антибиотики для подавления СГП. В то же время назначают ингибиторозащищенные антибиотики в реанимации у пациентов с пневмонией на ИВЛ, в урологии, гинекологии, у послеоперационных пациентов, в ожоговом отделении, при внегоспитальной пневмонии у лиц с иммунной недостаточностью.

Аминопенициллины имеют более длительный Т-50, устойчивы к действию желудочного сока. В связи с низкой биодоступностью ампициллина (<40%) часто развивается дисбактериоз кишечника, в то время как его активный метаболит-амоксциллин, биодоступность которого превышает 90%, дисбактериоз вызывает редко, и в 1-2 раза эффективней своего прародителя. Аминопенициллины не действуют на псевдомонады, бактериоды. Различия между ампициллином и амоксициллином представлены в Таблице 43.

Таблица 43 – Различия между ампициллином и амоксициллином

Показатель	ампициллин	амоксициллин
Действие на пневмококки	++	+++
Действие на <i>H. pylori</i>	+	+++
Действие на сальмонеллы	++/+++	+++
Действие на хламидии	-	++
Путь введения	внутрь, в/в	внутрь, в/м
Биодоступность, в %	35-40	75-80, до 90 («солотаб»)
Содержание в мокроте	низкое	высокое
Длаетя	часто	редко

Третье поколение пенициллинов - уреидопенициллины (азлоциллин, пиперациллин и др.) обладают очень широким спектром действия и прежде всего они активны против СГП, но чувствительны к бета-лактамазе. Используются очень редко из-за токсичности.

Комбинированные пенициллины. Советское ЛС ампиокс (комбинация ампициллина с оксациллином в соотношении 2:1) рассчитан на то, что оксациллин инактивирует бета-лактамазу и вместе с ампициллином убивает микроорганизмы. Однако более поздние исследования показали, что в данной комбинации не происходит разрушения или связывания бета-лактамазы, а лишь вследствие наличия боковой цепи оксациллин защищен от действия фермента, тогда как ампициллин разрушается последним, а оставшийся второй компонент комбинации содержит дозу ниже минимально подавляющей концентрации (МПК). В настоящее время от ампиокса отказались.

За рубежом пошли по другому пути - созданию защищенных аминопенициллинов. Из микроорганизмов добыты вещества похожие на бета-лактамы, сохраняющие небольшую противомикробную активность, но, главное, они отвлекают на себя бета-лактамазу, ведя к необратимой (суицидной) инактивации фермента. Созданы Ко-амоксиклав (амоксиклав, аугментин) - комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой и ампициллина с сульбактамом (уназин). Эффективность первого выше. Тикарциллин + клавулановая кислота (тиментин) показан при СГП в/в 4 раза в сутки, при абсцессах легких.

Пенициллины распределяются во многих органах, тканях и биологических жидкостях. Создают высокие концентрации в легких, почках, слизистой оболочке кишечника, репродуктивных органах, костях, плевральной и перитонеальной жидкости. Наиболее высокие концентрации в желчи характерны для уреидопенициллинов. В больших количествах проходят через плаценту и проникают в грудное молоко. Плохо проходят через ГЭБ и гематоофтальмический барьер, а также в предстательную железу. При воспалении оболочек мозга проницаемость ГЭБ увеличивается. Распределение ингибиторов β-

лактамаз существенно не отличается от такового для пенициллинов. Клинически значимой биотрансформации в печени могут подвергаться оксациллин (до 45%) и уреидопенициллины (до 30%). Другие пенициллины практически не метаболизируются. Среди ингибиторов β -лактамаз наиболее интенсивно метаболизируется клавуланат (~50%), в меньшей степени – сульбактам (~25%), ещё слабее – тазобактам. Большинство пенициллинов экскретируются почками. Т-50 около 1 часа, изначально возрастает при почечной недостаточности. Оксациллин и уреидопенициллины имеют двойной путь выведения – почками и через билиарную систему.

Группа цефалоспоринов (ЦС). По сравнению с пенициллином ЦС обладают:

- более широким спектром действия
- более длительным Т-50
- устойчивостью к бета-лактамазе (большинство)
- реже дают аллергические реакции (перекрестное реагирование II-IV поколения цефалоспоринов с пенициллинами наблюдается очень редко).
- они более дорогие.

На сегодняшний день уже имеются 4 поколения ЦС в зависимости от спектра действия (см. Таблицу 42). Первые три поколения имеют формы для внутреннего и парентерального приема.

1-ое поколение обладает противостафилококковой активностью, по отношению к бактериям, устойчивым к пенициллину, действует также на стрептококки (кроме энтерококков), гонококки. Наиболее известен цефазолин.

2-ое поколение действует на стафилококки, а также на кишечную палочку, протей, клебсиеллу. Применяются цефаклор (внутрь), цефураксим (внутрь и парентерально). Они устойчивы к бета-лактамазе.

3-е поколение ЦС имеет более широкий спектр действия и сильнее подавляет грамм «-» палочки, устойчивы к бета-лактамазам (цефотаксим, цефтриаксон – базовые ЛС, цефоперазон, цефтазидим и др.). ЛС менее активны в отношении грамм «+» микроорганизмов.

4-ое поколение ЦС обладают высокой активностью к анаэробным бактериям, к бактериям, стабильны к бета-лактамазам, хорошо проникают внутрь клетки. Более активны по сравнению с ЦС 3-го поколения в отношении грамм «-» микроорганизмов. Первым представителем 4-го поколения ЦС оказался цефепим (максимум). Его клинико-фармакологические особенности:

- широкий спектр действия, включающий штаммы, устойчивые к ЦС 3 поколения
- высокая устойчивость к бета-лактамазам
- низкая вероятность развития резистентности микробов. Так, устойчивость СГП наблюдается у 25%, тогда как к цефпирону - у 56%, цефтазидиму - у 75%, цефотаксиму - у 91%
- выраженное сродство (аффинитет) к ПСБ подобно карбапенемам
- лечение осложненных интраабдоминальных инфекций в сочетании с метронидазолом экономически более выгодно, чем лечение имипенемом, причем клинический и бактериологический эффекты (эрадикация бактерий) выше
- применяется 2 раза в сутки.

Единственным представителем ингибиторозащищенных цефаспоринов является цефоперазон/сульбактам. По сравнению с цефоперазоном спектр действия комбинированного ЛС расширен за счёт анаэробных микроорганизмов, активен также в отношении большинства штаммов эндобактерий, продуцирующих β -лактамазы. Данное АМЛС высокоактивно в отношении *Acinetobacter* spp., за счёт сульбактама.

Фармакокинетика. Пероральные ЦС хорошо всасываются в ЖКТ. Биодоступность варьирует от 40-50% (цефиксим) до 95% (цефалексин, цефаклор). Всасывание некоторых ЛС (цефаклор, цефиксим, цефтибутен) может несколько замедляться при на-

личии пищи. Цефуроксим аксетил во время всасывания гидролизуетс^я с высвобождени^{ем} активного цефуроксима, причем пища этому способствует.

ЦС распределяются во многих тканях, органах (кроме предстательной железы) и секретах. В желчи максимальную концентрацию создают цефтриаксон и цефоперазон. Способность проходить ГЭБ и создавать терапевтические концентрации в СМЖ, в наибольшей степени, выражена у цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтриаксона и цефтазидима) и IV поколения (цефепима). Большинство ЦС не метаболизируются, кроме цефотаксима, который при биотрансформации дает активный метаболит. Экскретируются ЦС в основном почками, создавая высокую концентрацию в моче. Цефтриаксон и цефоперазон имеют двойной путь выведения – почками и печенью. T₅₀ у большинства ЦС составляет 1-2 ч. У цефиксима, цефтибутена T₅₀ равен 3-4 ч, а у цефтриаксона - до 8,5 ч, что даёт основание вводить 1 раз в сутки.

Показания. Цефалоспорины I поколения используются для периперационной антибиотикопрофилактики в хирургии, а также для лечения инфекций кожи и мягких тканей. Цефалексин – при стрептококковом тонзиллофарингите (ЛС II ряда после природных пенициллинов).

Цефалоспорины II поколения: Цефуроксим – пневмония внегоспитальная, внегоспитальные инфекции кожи и мягких тканей; инфекции МВП (пиелонефриты); периперационная антибиотикопрофилактика в хирургии.

Цефуроксим аксетил: инфекции ВДП и НДП (острый средний отит (ОСО), острый синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония); инфекции МВП; внебольничные инфекции кожи и мягких тканей; можно использовать для ступенчатой терапии.

Цефалоспорины III поколения: цефотаксим, цефтриаксон. Внегоспитальные инфекции: острая гонорея; ОСО (цефтриаксон).

Тяжелые внебольничные и нозокомиальные инфекции: инфекции НДП; тяжелые формы инфекций МВП; тяжелые формы инфекций кожи, мягких тканей, костей, суставов; интраабдоминальные инфекции; инфекции органов малого таза; генерализованный сальмонеллез; менингит; сепсис.

Цефтазидим, цефоперазон: тяжелые внегоспитальные и нозокомиальные инфекции различной локализации при подтвержденной или вероятной этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов; инфекции на фоне нейтропении и иммунодефицита.

Применение парентеральных цефалоспоринов III поколения возможно как в виде монотерапии, так и в комбинации с АМЛС других групп.

Цефиксим, цефтибутен: инфекции МВП – пиелонефриты у всех возрастных групп, у беременных; пероральный этап ступенчатой терапии различных тяжелых внегоспитальных и нозокомиальных грам«-» инфекций после достижения стойкого эффекта от применения парентеральных АМЛС; инфекция ВДП и НДП (цефтибутен не назначается при возможной пневмококковой инфекции).

Цефоперазон/сульбактам: тяжелые, преимущественно нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными или аэробно-анаэробными микроорганизмами; интраабдоминальные инфекции, инфекции малого таза; инфекции НДП (пневмония, абсцесс, эмпиема); осложненные инфекции МВП; инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов; интраабдоминальные инфекции; сепсис; инфекции на фоне нейтропении и других иммунодефицитных состояний.

Цефалоспорины IV поколения: показания те же, что и при цефоперазоне/сульбактаме.

Новые бета-лактамы (см. Таблицу 42). Тиенамицины. Имипенем внедрен в клинику с 1986 г. В связи с тем, что этот антибиотик разрушается протеолитическим ферментом почек, что требует частого введения ЛС, к нему присоединили ингибитор этого

фермента целастатин натрия и ЛС получило фирменное название Тиенам. По ФК обе составные части близки. Целастатин обладает нефропротективным действием.

Особенности имипенема:

- очень широкий спектр действия, универсальный АМЛС (эталон)
- быстрое, интенсивное проникновение через оболочку грам«-» бактерий вследствие малых размеров АМЛС и вследствие свойств цвиттериона (благодаря наличию положительного и отрицательного заряда происходит соответствующая пространственная ориентация)

- устойчив к бета-лактамазам за счет положения гидроксилэтиловой группы вместо «ЦИС» в «ТРАНС»

- имеет постантибиотический период
- на 30-35% снижает высвобождение бактериями эндотоксина, что предупреждает развитие эндотоксического шока. Это происходит вследствие того, что А приостанавливает жизнедеятельность микробов (вызывает филаментацию бактерий за счет селективного взаимодействия с ПСБ-2), что уменьшает выброс токсина

- низкая частота развития устойчивости, т.к. хотя имипенем максимально связывается с ПСБ-2, он также блокирует остальные рецепторы

- отсутствие перекрестной резистентности с другим бета-лактамами А

- обладает некоторым иммуномодулирующим эффектом

Показания к имипенему:

- множественно устойчивая тяжелая внутригоспитальная инфекция
- отсутствие эффекта эмпирической АБТ при тяжелом состоянии больного (чаще в палатах интенсивного наблюдения)

- эндокардит
- внутрибрюшная патология, особенно с нарушенным иммунитетом, инфекции органов малого таза

- осложненная инфекция мочевых путей (особенно СГП)

- инфекции костей и суставов

С 1994 г появился второй А из группы карбапенемов (тиенамицинов) - меропенем (меронем). Сроки наблюдения пока небольшие. Известно, что в отличие от имипенема:

- не провоцирует судорожный синдром (назначается при менингите)
- можно назначать при беременности (уже есть данные, что можно имипенем)
- в 5-10 раз сильнее действует на грам«-» палочки
- более дорогой

Оба ЛС вводятся только парентерально по 0,5 г 3-4 раза в сутки.

Появился третий представитель карбапенемов – эртопенем.

Эта группа антибиотиков не действует на хламидии, микоплазму, легионеллу, миксоплазму.

Карбапенемы устойчивы к бактериальным ферментам, вырабатываемым микроорганизмами семейства энтеробактерии (в основном *K.pneumoniae*, *E.coli*).

ЛС имипенем и меропенем активны против неферментирующих грам«-» бактерий и используются преимущественно при нозокомиальных инфекциях. Карбапенемы хорошо распределяются в организме. Имипенем не метаболизируется, а меропенемы лишь частично. Выводятся почками: путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Т-50 у имипенема равен 1 ч при в/в и 2-3 ч при в/м введении, меропенема - около 1 ч.

Из новых бета-лактамов следует отметить группу монобактамов (без тиазолидинового кольца). Это ЛС азтреонам (азактам). ЛС высокоэффективно против грам«-» микробов, в т.ч. против СГП. Устойчив к бета-лактамазе. Не действует на грам«+» бактерии. Является резервным антибиотиком.

Аминогликозиды. Первое поколение - стрептомицин, канамицин. В настоящее время используется для лечения туберкулеза.

Второе поколение - гентамицин. Назначается при инфекционном эндокардите (энтерококковой природы) и др.

Оптимисты приводят следующие положительные особенности гентамицина:

- быстрый эффект;
- дозозависимое бактерицидное действие;
- широкий спектр действия;
- синергизм с бета-лактамами антибиотиками;
- высокая эффективность;
- низкая степень развития резистентности;
- невысокая стоимость.

Эту блестящую характеристику омрачают следующие факты:

- незначительная чувствительность к гентамицину пневмококков;
- сформировался достаточно высокий уровень устойчивости к этому А как «амбулаторной» так и госпитальной инфекции;
- токсичность ЛС (действие на почки отмечено у 5-11%, нервно-мышечный блок (гентамицин>амикацин>тобрамицин>нитромицин), поражение органов слуха - снижение слуха и нарушение вестибулярного равновесия).

Третье поколение - амикацин и производное сизомицина - нетилмицин. Показаны при гентамицинустойчивой инфекции, для лечения госпитальной инфекции, (лучше фторхинолоны и ЦС 3-4 поколения), при аллергии к бета-лактамам А. Нетилмицин имеет постантибиотический период, применяется 1 раз в сутки, ингибирует бета-лактамазу. Слабо действует на стрептококки.

Основное клиническое значение аминогликозиды имеют при лечении нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грам«-» возбудителями, а также инфекционного эндокардита. Стрептомицин используется для лечения туберкулеза.

Аминогликозиды обладают потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и могут вызвать нервно-мышечную блокаду. Однако учет фактора риска, однократное введение всей суточной дозы, короткие курсы терапии, терапевтической лекарственной мониторинг — могут улучшить переносимость аминогликозидов.

Для аминогликозидов II-III поколений характерна дозозависимая бактерицидная активность против грам«-» микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae, а также неферментирующих грам«-» палочек (СГП, Acinetobacter spp.). Аминогликозиды активны в отношении стафилококка, кроме MRSA. Стрептомицин и канамицин действуют на M.tuberculosis, а амикацин более эффективен против M.avium и других атипичных микобактерий.

Аминогликозиды не активны против S.pneumoniae, S.maltophilie, анаэробов.

Фармакокинетика. При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются. Создают высокие концентрации в хорошо васкуляризованных органах (легкие, печень, почки), низкие — в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды не метаболизируются, выводятся почками путем клубочковой фильтрации. Уровень экскреции зависит от возраста, функции почек и сопутствующей патологии. T-50 равен 2-4 ч.

Показания:

Эмпирическая терапия (чаще в сочетании с β -лактамами и антианаэробными ЛС).

Сепсис неясной этиологии.

Инфекционный эндокардит.

Посттравматический или послеоперационный менингит.

Лихорадка у пациентов с нейтропенией.

Нозокомиальная пневмония (в последние годы выявлена большая устойчивость).

Пиелонефрит.

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции органов малого таза.

Диабетическая стопа.

Послеоперационный или посттравматический остеомиелит.

Септический артрит.

Различают две группы дозировки: по 2-3 раза в сутки или однократное введение всей суточной дозы. Последняя дозировка: эффективность остается такой же; нефротоксичность меньше; более экономично.

Только однократное введение не должно использоваться при лечении инфекционного эндокардита. Доза аминогликозидов зависит от массы тела пациента, локализации и тяжести инфекции, функции почек. Доза рассчитывается на кг должностяющей массы тела. Так как аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25% доза корректируется, т.е. суточную дозу уменьшают на 25%, а у истощенных больных – увеличивают на 25%.

При менингите, сепсисе, пневмонии и других тяжелых инфекциях назначают максимальные дозы, при инфекциях МВП, у пожилых – назначают минимальные или средние дозы.

Из группы тетрациклина для лечения инфекций пригоден доксициклин. По сравнению с тетрациклином:

- выше всасываемость при приеме внутрь (90% против 60-80%)
- отсутствие влияния пищи и молока на всасывание
- Т-50 равен 18 ч - прием 1-2 раза в сутки
- высокое накопление в тканях (за счет большей липофильности)
- безопасен при ХПН, так как выводится печенью

ЛС назначают при микоплазменной и хламидийной инфекции, передающейся половым путем, а также используется в качестве альтернативного ЛС при инфекции дыхательных путей, и в ряде стран Запады используется как средство 1-го ряда для лечения хронического бронхита, не тяжелых пневмоний. К тетрациклину микробы более чем в 50% устойчивы. Пневмококк устойчив к доксициклину у 16%. В РФ он используется из-за дешевизны. Тетрациклины не назначают беременным и детям до 8 лет, т.к. он откладывается в зубной и костной ткани. ЛС обладают катаболическим эффектом, вызывают фотосенсибилизацию, холестаз, из-за ингибиции в печени микросомальных ферментов может увеличить риск кровотечения при приеме негрямых антикоагулянтов.

Макролиды. ЛС 1-го поколения является эритромицин, применяющийся в клинике с начала 50-х годов. В конце 80-х годов появились макролиды второго поколения: природные (16-членные: джозамицин, мидакамицин, спирамицин); полусинтетические (15-членные - азитромицин, 14-членные - рокситромицин, кларитромицин). У эритромицина имеется целый ряд недостатков:

- относительно узкий спектр действия
- нестабильное всасывание
- короткий Т-50
- влияние на эффекты других лекарственных средств
- частые побочные реакции, особенно со стороны ЖКТ

Подавляя активность изоферментов цитохрома Р-450 в результате совместного применения ЛС, метаболизирующихся в печени, могут наблюдаться токсические эффекты. По степени такой ингибиции макролиды распределяются так: кларитромицин → эритромицин → рокситромицин → азитромицин → мидакамицин → джозамицин → спирамицин в убывающем порядке.

Из второго поколения в настоящее время наиболее популярны: азитромицин (сумамед) и кларитромицин (клаксид). Первый действует на внутриклеточные, а второй на вне- и внутриклеточные микробы. Азитромицин 15 членный макролид, содержит азот - первый представитель подкласса азалидов, создан в лаборатории «Плива» под руководством профессора Джокича. По сравнению с эритромицином:

- имеет более широкий спектр действия, против грам «-» бактерий активность выше в 10-15 раз;
- более устойчив к кислой среде желудка;
- токсичность ниже, переносимость выше;
- концентрация в воспаленной ткани значительно выше;
- есть постантибиотический период до 5-7 дней (у кларитромицина меньше);
- длительный Т-50 (принимаются все макролиды 2-го поколения 1-2 раза в сутки);
- побочные реакции у эритромицина наблюдаются у 21-32% пациентов, кларитромицина - у 16-29%, джозамицина - у 8-13%, азитромицина - у 6-9%, рокситромицина - у 3-4% пациентов (данные на 1998 г.).

Некоторые макролиды 2-го поколения обладают заметным противовоспалительным действием, в частности, рокситромицин. Предполагается, что это происходит вследствие торможения этим АМЛС синтеза ряда провоспалительных цитокинов. Есть данные об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Повышают функцию нейтрофилов. Приписывают им даже иммуномодулирующее действие.

Спирамицин (ровамицин) в отличие от 14-членных макролидов (эритро-, кларитромицин) способен соединяться не с одним, а с тремя I-III доменами 50S субъединицы микробной рибосомы, что способствует более стойкому связыванию с рибосомой и более длительному эффекту.

Спирамицин – ЛС первого выбора в терапии стрептококковых тонзиллофарингитов, при атипичных инфекциях, обострение хронического бронхита с признаками бактериальной инфекции, урогенитальные инфекции, токсоплазмозе.

ЛС безопасно для беременных, вероятность инфицирования плода снижается на 60%. Имеется достаточная доказательная база.

Эффективность спирамицина высокая. Т-50 равен 36 часов. Спирамицин не подвергается клеточному метаболизму и длительно находится в клетках в активном состоянии из-за прочной связи с белками плазмы. Имеет низкий риск лекарственных взаимодействий.

Эта группа АМЛС наиболее показана детям. Макролиды являются резервными А при бронхопневмонической инфекции, эффективны при хламидиях, микоплазме. Азитро- и кларитромицин подавляют гемофильную палочку, спиромицин – токсоплазмоз (инфекция от кошек).

Азитромицин имеет концентрационнозависимый эффект, а эритро- и кларитромицин – времязависимый. Большинство макролидов выводится преимущественно с желчью. У большинства пациентов с печеночной дисфункцией эти ЛС не рекомендуются, исключая рокситромицин. Кларитромицин единственный макролид, который выделяется преимущественно через почки. Т-50 кларитромицина равен 4-7 часов (прием 2 раза в сутки), есть активный метаболит (кларитро-14-гидроксикларитромицин), обладающий самостоятельной антибактериальной активностью. Это особенно полезно при *H. influenzae*. У азитромицина Т-50 превышает 4 дня. Он имеет очень высокий тканевой аффинитет, концентрация в ткани в 100 раз и более превышает таковую в крови. Имеет великолепную проникаемость. Назначается азитромицин однократно в течение 3-5 дней при пневмонии. Все макролиды демонстрируют постантибиотический эффект.

В США устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам равна 20-26%, к пенициллину ~75%. Отмечается рост устойчивости к макролидам (особенно к азитромицину).

Прокринетические действие макролидов осуществляется через рецепторы, чувствительные к мотилину. Кларитромицин, самый дорогой макролид, устойчив к кислоте. Назначается 2 раза в сутки. Показания: *H. pylori*, хламидии, (МПК самая низкая), туберкулез у ВИЧ инфицированных.

Рекомендуется воздержаться от назначения кларитромицина беременным и детям до 2-х лет (появились данные, что кларитромицин можно использовать с осторожно-

стью во II и III триместре беременности). У беременных можно использовать азитромицин, mideкамицин, рокситромицин, спирамицин (группа В по FDA).

Кетолиды представляют собой полусинтетические 14-членные макролиды с наличием в положении 3 клеточной группы. К ним относится телитромицин (кетек). Он действует на MRSA, другая грам«+» флора мало чувствительна. Остальная респираторная инфекция чувствительна к телитромицину. Вводится по 400-800 мг 1 раз в сутки. Концентрация ЛС в альвеолярных клетках выше, чем в крови.

Побочные реакции:

- диарея (до 15%), изменение вкуса
- нарушение аккомодации, судороги
- повышение печеночных трансаминаз, холестаза, гепатит
- аллергические реакции (редко)

Показания: пневмония, хронический бронхит, тонзиллофарингиты, острые синуситы.

Линкозамиды: линкомицин, клиндамицин (полусинтетический А). Второй антибиотик в отличие от первого по активности *in vitro* превосходит в отношении большинства возбудителей. Действует на токсоплазмоз, хламидии, микрофлору угревой сыпи, бактериальный вагиноз, хорош при абсцессах легких, остеомиелитах, т.к. накапливается в легких, костной ткани.

Побочные реакции:

- гепатотоксичность
- болезненные инфильтраты
- псевдомембранозный колит (чаще даёт клиндамицин). *C. difficile* – ассоциированная диарея (псевдомембранозный колит) развивается в результате подавления размножения нормальной неспорообразующей анаэробной флоры кишечника. *C. difficile*, продуцирующего энтеротоксины в толстом кишечнике, могут образовываться язвы, вплоть до прободения кишечника и развития перитонита

- в крови – нейтропения, тромбоцитопения;
- с/с система: снижение АД вплоть до коллапса при быстром введении клиндамицина);

- аллергические реакции (развиваются очень редко).

Гликопептиды. В настоящее время имеются два поколения этих антибиотиков. Первое – ванкомицин, тейкопланин (лучше переносится), второе – оритаविцин, долбанацин, тенованцин и близко к ним расположенный рамопланин. ЛС обладают более широким спектром действия, сильнее действуют на энтерококки.

Долбанацин назначается 1 раз в неделю: в первую – 1,0, во вторую – 0,5.

Гликопептиды активны в отношении грам«+» аэробных и анаэробных микробов. Из грам«-» чувствительны только *F. meningosepticum*. Ванкомицин практически не всасывается при приеме внутрь, поэтому вводится только в/в. ЛС не метаболизируется, выводится почками в неизмененном виде. При почечной недостаточности требуется коррекция дозы. Т-50 при нормальной функции почек равен 6-8 ч. Из-за низкой концентрации ванкомицина в легких при стафилококковой пневмонии предпочтение отдается линезолиду.

Побочные реакции:

- головная боль, головокружение;
- флебиты, боль, жжение в месте введения;
- ототоксичность (понижение слуха, вестибулярные нарушения);
- нефротоксичность;
- синдром «красной шеи» (примеси высвобождают гистамин).

Показания: тяжелые инфекции, вызванные полирезистентными грам «+» микробами; тяжелые грам«+» инфекции при аллергии к β -лактамам; профилактика послеоперационных инфекций при ортопедических, кардиохирургических или нейрохирургических

ских операциях в лечучреждениях с высокой частотой MRSA или при аллергии на β -лактамы.

Из-за невысокой концентрации в жидкости, выстилающей альвеолы, отмечается невысокая клиническая эффективность ванкомицина при пневмонии. Ванкомицин не является ЛС выбора даже при стафилококковой пневмонии, а если выделен MRSA – предпочтение отдается линезолиду.

Оксазолидиноны – новый класс синтетических антимикробных ЛС. Действуют на грам«+» микробы. Есть одно ЛС этой группы – линезолид (зивокс, США). ЛС создано для лечения инфекций, вызванных MRSA. Если в доантибиотическую эпоху среди возбудителей тяжелых инфекций преобладали грам«+» бактерии, то после 2 мировой войны – грам«-», а в настоящее время доля их примерно одинакова. 70-80% резистентных штаммов приходится на *S.aureus*, СГП, энтерококки, оставшиеся 20-30% – на микробы редко встречающихся видов грам«+» и «-» бактерии. Энтерококки обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, к большинству β -лактамных антибиотиков и низкой чувствительностью к фторхинолонам. Среди стафилококков все более широкое распространение приобретает приобретенная устойчивость, прежде всего к β -лактамным антибиотикам, связанных с появлением новой низкоаффинной мишени – ПСБ 2, (феномен метициллинрезистентности), что ведет к ассоциированной устойчивости к АМЛС большинства других групп. Против устойчивых штаммов долго использовали гликопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин). С 80 гг. XX века начали появляться устойчивые штаммы к этой группе антибиотиков. В настоящее время появился линезолид. Он тормозит синтез белка на одном из самых ранних этапов – связывании N-формилметионил-т-РНК с бактериальной рибосомой, т.е. этот механизм отличается от других бактериостатических антибиотиков (макролиды, тетрациклины, линкозамиды, аминогликозиды). В связи с этим у линезолида отсутствует перекрестная устойчивость.

Показания к назначению линезолида:

- инфекция, вызванная ванкомицинустойчивыми энтерококками;
- нозокомиальные пневмонии, вызванные MRSA и MSSA;
- осложненные и неосложненные инфекции мягких тканей, вызванных *S.aureus*, *S.pyogenes*, *S.lactiae*.

Перспективные антибиотики

- полусинтетические гликопротеиды (см. предыдущую группу антибиотиков);
- липопептидные антибиотики (даптомицин);
- модифицированные цефалоспорины (цефтобикрол, высоко эффективен против MRSA штаммов, широкий спектр действия на грам«-» бактерии);
- производные линкомицина (тайгекцилин, преодолевает механизм устойчивости к тетрациклинам: активное выведение и защиту мишени – рибосомы).

Фторхинолоны (ФХ) не являются антибиотиками, но по фармакологическим параметрам системные ЛС стоят близко к антибиотикам. Это синтетические производные хинолонов. Поэтому они также относятся к АМЛС. В настоящее время применяются ЛС третьего и четвертого поколения, содержащие фтор. Данный галоген усилил противомикробный эффект, расширил спектр действия при улучшенной переносимости.

Общие особенности фторхинолонов:

- широкий спектр действия (на их базе разрабатываются противовирусные и противоопухолевые средства);
- высокая активность;
- хорошая переносимость;
- низкий риск развития резистентности. Появились данные, что широкое применение фторхинолонов III-IV поколения лимитируется риском роста резистентности пневмококков.
- отличная проникающая способность к месту воспаления;

- устойчивость к продуктам распада;
- принимаются внутрь и парентерально (важно для ступенчатой АБТ).

Различают однофтористые (офлоксацин, цiproфлоксацин (эталонное ЛС), нефлоксацин), двухфтористый (лемофлоксацин (активен при туберкулезе), трехфтористый (флероксацин), респираторные фторхинолоны III-IV поколения (левофлоксацин (лево-вращающий изомер офлоксацина), гrefлоксацин, моксифлоксацин). Левофлоксацин (Таваник «Aventis»), моксифлоксацин (Авелокс «Bayer») имеют высокую биодоступность 99% и 90%, быстро всасываются из ЖКТ, активно распределяются в тканях, в легких значительно больше, чем в СК. Т-50 позволяет принимать 1 раз в сутки. Левофлоксацин выпускается для приема внутрь и парентерально – удобно для ступенчатой АБТ.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин) активны против хламидий, микоплазм, ГП, легионелл, клебсиелл, СГП и проявляют низкую активность против пневмо-, стафило- и гонококков. Фторхинолоны III-IV поколения подавляют всех более или менее вероятных возбудителей внегоспитальных пневмоний.

ФХ заняли ведущие позиции при различных бактериальных инфекциях прежде всего нозокомиальных грам«-». Прежде всего это относится к первому т.н. респираторному фторхинолону (ФХ) – левофлоксацину. Это ФХ III поколения и они отличаются от ранних ФХ:

- более высокой природной активностью против грам«+» бактерий (пневмококк, стафилококк, энтерококк) и атипичных микроорганизмов (хламидий и микоплазм)
- сохраняют или даже превосходят высокую активность ранних фторхинолонов против грам«-» бактерий.

Левофлоксацин (ЛФ) является наиболее хорошо изученным ЛС среди новых ФХ и имеет наиболее широкие зарегистрированные показания. К 2007 году в мире более 500 млн. пациентов пролечились ЛФ, что говорит об отличной эффективности, хорошей переносимости и его документированной безопасности. ЛФ в отношении грам«+» микробов имеет в 2-4 раза выше активность, чем ранние ФХ (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.). К ЛФ устойчивость пневмококка минимальна (~1%), причем он действует и на пенициллинустойчивые штаммы пневмококка. Левофлоксацин активен в отношении *N. pylori* (предлагается в качестве компонента эрадикационной терапии третьего выбора). В отличие от цiproфлоксацина на СГП левофлоксацин действует слабее. ГП и клебсиелла также имеют чувствительность на минимальном уровне. Устойчивости к ЛФ хламидий и микоплазм не отмечено.

ЛФ характеризуется хорошей тканевой ФК: высокие тканевые и внутриклеточные концентрации ЛС сохраняются на терапевтическом уровне (выше значений МПК) в течение 24 часов (однократный прием в дозе 50 мг). Из общих данных о ЛФ следует выделить:

- он не уступает по эффективности β -лактамам антибиотикам при внегоспитальных респираторных инфекциях;
- в режиме монотерапии не уступает по эффективности комбинированным режимам (β -лактам+макролид) при пневмонии любой степени тяжести;
- эффективность в режиме монотерапии превышает комбинацию цефтриаксон+макролид при тяжелой внегоспитальной пневмонии;
- более высокая эффективность по сравнению с макролидами при внегоспитальной легионеллезной пневмонии;

• показано преимущественно ЛФ по сравнению с макролидными АМЛС при обострении ХОБЛ как по эрадикации ГП, так и по длительности безрецидивного периода.

В США ЛФ занимает первые места среди АМЛС при внегоспитальной пневмонии. В амбулаторной практике при лечении внегоспитальной пневмонии (нетяжелое течение) используются амоксициллин или цефуроксим асетил или ЛФ (преимущественно у пожилых, с сопутствующей патологией (СД, СН, заболевания печени и почек); при лече-

нии хронического бронхита - амоксициллин или макролиды (азитромицин или кларитромицин); тяжелое течение или выраженная бронхиальная обструкция - амоксиклав 7-10 дней или ЛФ - 5 дней. Среди ФХ левофлоксацин меньше всего имеет побочных реакций.

Содержащийся в хинолонах фтор может связывать ГАМК и способен спровоцировать судорожный синдром при наличии факторов риска.

Нитроимидазолы – синтетические АМЛС с высокой активностью в отношении анаэробных бактерий (метронидазол, тинидазол и др.). Обладают бактерицидным эффектом в отношении тех микроорганизмов, ферментные системы которых способны восстанавливать нитрогруппу. Активные восстановленные формы ЛС нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке, ингибируют процесс клеточного дыхания, оказывают прямой цитотоксический эффект.

Нитроимидазолы активны в отношении большинства анаэробов (грамм«+» и грамм«-»).

Показания:

- инфекции НДП (аспирационная пневмония);
- эмпиема плевры, абсцесс легкого (0,5 г 3 раза в сутки в/в);
- инфекции ЦНС (менингит, абсцессы мозга);
- интраабдоминальные инфекции;
- инфекции органов малого таза;
- инфекции полости рта;
- псевдомембранозный колит.

Метронидазол и тинидазол нарушают метаболизм алкоголя (блокирует ацетальдегидрогеназу), вызывая тетраамалкогольную (антабусоподобную) реакцию различной степени тяжести (головные боли, затрудненное дыхание, снижение АД, психомоторное возбуждение, страх смерти). Неотложная помощь: в/в 1% раствор метиленовой сини, глюкоза, витамин «С», кордиамин, в/м цититос, лобелин, при низком АД – в/в мезатон.

Принципы рациональной антибиотикотерапии (АБТ):

- устранение всего, что мешает разрешению процесса (дренаж);
- обоснование назначения АМЛС (бактериальная инфекция);
- адекватный выбор ЛС с учетом специфичности действия, способности накапливаться в зоне воспаления, безопасности;
- оценка эффективности в первые 24-72 ч;
- при отсутствии эффекта правильная замена (иной спектр и механизм действия);
- продолжительность АБТ 2-4 дня после нормализации температуры (исключение при урологической инфекции, сепсисе, инфекционном эндокардите и некоторых др.);
- учет фармакоэкономики;
- определение показаний к комбинированной АБТ.

Для успешной и экономичной АБТ требуется:

- правильно выбранное ЛС (Таблица 44);
- монотерапия;
- ЛС для перорос с высокой биодоступностью;
- ступенчатая терапия;
- своевременное начало лечения (оптимально в первые 4 часа от начала заболевания) и оптимальная продолжительность АБТ (Таблица 45).

Ошибки врачей при АБТ:

- назначение АМЛС без показаний;
- неадекватный выбор АМЛС;
- несвоевременная оценка эффективности;
- излишняя продолжительность применения;
- нет соблюдения режима дозирования;
- неоправданная приверженность к комбинациям.

Таблица 44 – Связь этиологии пневмоний с особенностями их возникновения

Микроорганизмы	Условия возникновения	Частота встречаемости, %	Летальность, в %	Стартовые АМЛС
<i>S. pneumoniae</i>		30-50	12,3	β-лактамы
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (школьники, военнослужащие и т.д.)	8-30	1,4	Макролиды Доксициклин
<i>Chlamydoiphila pneumoniae</i>	Дома престарелых		9,8	
<i>Legionella pneumoniae</i>	Контакт с кондиционерами («болезнь белых воротничков»), увлажнителями воздуха, системами охлаждения воздуха, земляными работами		14,7	Кларитромицин Азитромицин Эритромицин Эритро+Рифампицин «Респираторные» фторхинолоны
<i>Haemophilus influenzae</i> (ГП)	Курение/ХОБЛ		7,4	Амоксициллин (АМО) АМО/цефаспорины II III поколения
<i>S.aureus</i> , анаэробы	Алкоголизм, в/в наркоманы		31,8	Оксациллин Линкозамиды Ванкомицин Линезолид
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (реже другие энтерококки)	Алкоголизм		35,7	АМО/КК Цефалоспорины II IV поколения Карбапенемы Фторхинолоны
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (СГП)	Бронхоэктазы Муковисцидоз			Цефтазидим Цефепим Имипенем Ципрофлоксацин
<i>S.pneumoniae</i> , <i>S.aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> , ГП	Эпидемия гриппа			АМО/КК Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим Имипенем Клиндамицин Левифлоксацин
Анаэробы (внутрибрюшинные инфекции и инфекции малого таза)	Несанированная полость рта, предполагаемая массивная аспирация, локальная бронхиальная обструкция (карцинома)			Карбапенемы «Респираторные» фторхинолоны Линкозамиды Хлорамфеникол

Таблица 45 – Внегоспитальные пневмонии

Степень тяжести	Вероятный возбудитель	Стартовые АМЛС	Альтернативные антибиотики	Критерии эффективности
1. Пациенты нетяжелого течения (Моложе 60 лет без сопутствующей патологии)	<i>S. pneumoniae</i> (30-50%) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Legionella pneumoniae</i>	Амоксициллин (АМО) 0,5-1,0×3 рс ос или макролиды внутрь: лучше кларитромицин 0,5×2 или азитромицин 0,25-0,5×1	Макролиды или доксициклин 0,1×2 или респираторные фторхинолоны: левофлоксацин 0,5×1/сутки рс ос в/в	1. Снижение температуры тела в течении 48-72 ч 2. Снижение интоксикации 3. Снижение ДН
2. Пациенты тяжелого течения (Старше 60 лет без сопутствующей патологии или она есть (сахарный диабет, СН, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания) влияющие на этиологию и прогноз.	<i>S. pneumoniae</i> , ГП, хламидии, <i>S. aureus</i> , клебсиеллы и еще реже другие энтеробактерии	АМО/КК 0,625×3 или 1,0 ×2 /сутки Амо/сульбактам рс ос 1,0×3/сутки Бензилпенициллин по 2 или 4-6 р/сутки ± макролиды Цефуроксим в/в, в/м 0,75-1,5 х 3/сутки Цефотаксим в/м 1,0-2,0 х 2-3/сутки Цефтриаксон в/в, в/м 1,0-2,0 х 1/сутки ± макролиды	Респираторные фторхинолоны: левофлоксацин 0,5 × 1/сутки рс ос в/в Азитромицин в/в по 0,5 х 1/сутки	- Снижение температуры тела в течении 48-72 ч - Снижение интоксикации - Снижение ДН
3. Пациенты среднего течения	<i>S. pneumoniae</i> , СГП, хламидии, <i>S. aureus</i> , энтеробактерии	АМО/КК 0,625×3 или 1,0 ×2 /сутки Амо/сульбактам рс ос 1,0×3/сутки Бензилпенициллин по 2 или 4-6 р/сутки ± макролиды Цефуроксим в/в, в/м 0,75-1,5 3 /сутки Цефотаксим в/м 1,0-2,0 2-3 /сутки Цефтриаксон в/в, в/м 1,0-2,0 1 /сутки ± макролиды Макролиды в/в Антибиотики вводят парентерально	Левофлоксацин 0,5×1/сутки в/в + цефалоспорины III поколения в/в	- Снижение температуры тела в течении 48-72 ч - Снижение интоксикации - Снижение ДН

Степень тяжести	Вероятный возбудитель	Стартовые АМЛС	Альтернативные антибиотики	Критерии эффективности
4. Больные с ОРИТ ОДН, САД<90, ДАД<60 мм. рт. ст.; поражением 2 и более долей легких, нарушением сознания, лейкопенией, Нв<100г/л, ОПН (анурия), протеинами крови (76,6 мм н/л)	<i>S. pneumoniae</i> , легионелла, <i>S. aureus</i> , энтерококки.	Антибиотики вводят парентерально АМО/КК + макролид Ампициллин + сульбактам + макролид Цефотоксим + макролид Цефтриаксон + макролид Цефепим + макролид		- Снижение температуры тела в течении 48-72 ч - Снижение интоксикации - Снижение ДН

Для определения тяжести процесса используется шкала Британского торакального общества, так называемый индекс CURB-65, где:

C – нарушение сознания (confusion);

U – азот мочевины крови > 7 ммоль/л (urea);

R – частота дыхания ≥ 30/мин (respiratory rate);

B – низкое ДАД (≤ 60 мм. рт.ст.) или САД (< 90 мм. рт. ст.) (blood pressure);

65 – возраст ≥ 65 лет.

В пользу стафилококковой инфекции приводятся 4 критерия:

- в/в наркомания;
- спленоmegалия;
- лейкоцитоз;
- геморрагическая сыпь на коже.

Лечение: β-лактамы антибиотики (оксациллин, цефалоспорины I-III поколения), линкомицин в максимальных дозах являются адекватным и приводят к эрадикации.

Побочные реакции (ПР).

Рациональное применение АМЛС на 50% уменьшает риск проявления побочных реакций, а по нашим данным, еще и чаще. Различают 4 группы ПР при приеме АМЛС:

- аллергические
- токсические
- суперинфекционные

• другие проявления (синдром желудочной или кишечной диспепсии, геморрагический синдром, боли в сердце, гепатотоксичность и т.д.).

АМЛС являются главной причиной аллергических осложнений лекарственной терапии от различных кожных сыпей, лейкопении до анафилактического шока (анафилаксии). Аминогликозиды обладают токсическим эффектом на почки и внутреннее ухо, рифампицин и тетрациклин - на печень, хлорамфеникол - на клетки красной крови.

Суперинфекция чаще всего развивается при использовании АМЛС широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклин, линкозамиды), при длительном применении, при наличии сопутствующей патологии (особенно при сахарном диабете), на фоне лечения ГКС. Линкозамиды чаще других АМЛС вызывают псевдомембранозный колит.

Геморрагический синдром при применении цефалоспоринов может возникать вследствие нарушения всасывания витамина «К» в кишечнике, антисинегнойные пенициллины нарушают функцию мембраны тромбоцитов, а метронидазол вытесняет кумарины из связи с белком, при совместном применении. Макролиды являются прокинетики, возбуждают мотилинзависимые рецепторы кишечника.

Аллергические реакции (АР) при применении АМЛС.

Прежде всего, приведем классификацию аллергических реакций по механизму развития (Таблица 46).

Таблица 46 – Классификация аллергических реакций по механизму развития (Jell et Cumbs, 1975)

Тип реакции	Описание реакции	Антитела	Клетки	Другие факторы	Клинические проявления
I	IgE-опосредованные (анафилактические, реактивные)	IgE	Мастоциты (тучные клетки) базофилы		Крапивница, анафилаксия, отек Квинке, бронхоспазм
II	Цитотоксические (цитолитические)	IgG, IgM	NK, нейтрофилы, моноциты / макрофаги	комплемент	Гемолитическая анемия, цитопения, нефрит
III	Иммунокомплексные	Комплекс антиген-антитело (IgG, IgM)		комплемент	Сывоточногоподобный синдром, лекарственная лихорадка
IV	Клеточно-опосредованные		T-лимфоциты		Контактный дерматит

Идиопатические реакции – механизм невыяснен. Это макулопапулезная (кореподобная) сыпь, изолированный кожный зуд, многоформная эритема, узловатая эритема, реакция фотосенсибилизации, фиксированная эритема, синдром Лайелла.

Псевдоаллергические реакции (ПАР) по клинике напоминают АР, но в их развитии не принимают участие иммунологические механизмы. Часто возникают при непосредственном действии ЛС на тучные клетки с последующим выделением гистамина. Дозозависимый гистаминолиберирующий эффект характерен для ванкомицина, контрастных веществ и др.

Различают три группы факторов риска АР:

- факторы риска, связанные с АМЛС (особенности метаболизма, режима дозирования, доза, длительность, кратность введения), пути введения (местный>парентеральный>энтеральный). Местное применение приводит к развитию АР замедленного типа, парентеральное – анафилаксию;

- сопутствующие заболевания и терапия: инфекционный мононуклеоз, ЦМВ и ВИЧ-инфекция, хронический лимфолейкоз, подагра predispose значительно более высокую частоту возникновения макулопапулезной сыпи при применении ампициллина и ко-тримоксазола (до 80%), у детей с муковисцидозом чаще развивается бронхоспазм. Наличие атопических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) не повышает риск АР на АМЛС, но реакции протекают более тяжело;

- факторы риска со стороны пациента: генерические и конституционные особенности, возраст, пол, наличие предшествующих АР. Дети родителей с аллергией

на ЛС в 15 раз имеют более высокий риск развития АР на АМЛС. Лекарственная аллергия менее характерна и протекает легче у детей младшего возраста и пожилых. Женщины имеют на 35% более высокий риск развития АР со стороны кожи, чем мужчины.

Клинические проявления аллергических реакций на АМЛС

Анафилаксия – острая, развивается в течение 5-10 мин после применения АМЛС, характерны диффузная эритема, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, отек гортани, гипотензия, аритмия и т.д. Главным виновником является пенициллин (0,004-0,015%) со смертельным исходом в 0,0015-0,004%. В США 75% смертей от анафилактических реакций вызваны пенициллином. На цефалоспорины данные реакции развиваются значительно реже (0,0001-0,1%).

Ключевым моментом лечения анафилактических реакций является адреналин. ГКС предупреждает отсроченные реакции. Применения антигистаминных ЛС эффективно для купирования кожных проявлений и, в меньшей степени, гипотензии. При её устойчивости к адреналину и антигистаминным ЛС возникает показание к восполнению объема ОЦК, прежде всего кристаллоидами. В зависимости от величины АД взрослым вводят 1-2 л 0,9% NaCl (5-10 мл/кг в течение первых 5 минут инфузии, детям – до 30 мл/кг в течение первого часа).

Сывороточноподобный синдром чаще всего вызывают β -лактамы, сульфаниламида и стрептомицин. Развивается чаще на 7-21 сутки от начала приема АМЛС. Однако, если пациент получал ЛС ранее, первые симптомы могут возникнуть через несколько часов.

Клиника: лихорадка и недомогание (100%), крапивница (90%), артралгия (50-70%), лимфаденопатия, поражение внутренних органов (50%), относительная брадикардия – специфический симптом.

Как правило, эти симптомы купируются через 2-4 дня после отмены. Лечение не требуется. В тяжелых случаях кратковременный курс ГКС терапии. При упорной крапивнице – антигистаминные ЛС. В крайних случаях – удаление иммунных комплексов (плазмаферез, гемосорбция).

Слизисто-кожные синдромы:

- многоформная экссудативная эритема (МЭЭ)
- синдром Стивенса-Джонсона (ССД)
- синдром Лайелла (токсико-эпидермический некролиз)

Слизисто-кожные синдромы чаще вызывают сульфаниламиды, в 12-20 раз реже цефалоспорины, фторхинолоны, тетрациклины, аминопенициллины.

МЭЭ – полиморфные эритематозные высыпания, симметричные на дистальных участках конечностей, реже имеют распространенный характер, представлены множественными округлыми папулами, реже пузырьками, образующие кольцевидные высыпания различного цвета. Тяжесть и исход зависит от поражения внутренних органов.

ССД – характерно поражение слизистых оболочек (90%), конъюнктивы (85%), развитие полостных элементов. В отличие от синдрома Лайелла отторжение эпидермиса отмечается не более чем на 10% поверхности тела. Часто (1-3 суток) лихорадка и гриппоподобные симптомы предшествуют поражению кожи и слизистых оболочек. Летальность 5-6%.

Синдром Лайелла – острое заболевание: высокая температура, образование пузырей с отторжением эпидермиса более чем на 30% поверхности тела и поражением внутренних органов. Летальность 30-40%.

Лечение:

1. Отмена ЛС.
2. Патогенетическая терапия (инфузионная терапия, обработка раневой поверхности).

3. Ранее назначение ГКС, хотя исследований с высоким уровнем доказательности нет.

Кожные реакции являются одним из наиболее частых проявлений АР на АМЛС. Различают реакции немедленного (крапивница, отек Квинке, цитотоксического (экзофоллиативный дерматит), реактивного (буллезный пемфигоид) и замедленного типов (конъюнктивный аллергический дерматит, острый генерализованный экзентематозный пустулез).

Крапивницу и отек Квинке чаще вызывают сульфаниламиды и β -лактамы. Данные АР быстро возникают и также быстро исчезают после отмены АМЛС. В основе лечения – блокаторы H_1 -рецепторов гистамина. Если симптоматика не исчезает дополнительно можно назначить блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. ГКС используются только при тяжелом и опасном течении.

Макулопапулезная (кореподобная) сыпь чаще возникает при применении антипенициллинов и сульфаниламидов. Локализация чаще симметричная, эритематозные пятна и папулы, имеющих тенденцию к слиянию с редким поражением ладоней и подошв. Сыпь чаще возникает на конечностях или местах наибольшего давления обычно на первой неделе применения АМЛС. Интересно, что при продолжении применения, сыпь самопроизвольно ликвидируется.

Контактный аллергический дерматит – типичное проявление АР замедленного типа при нанесении АМЛС на кожу. Характерно развитие эритемы, везикулезных и макулопапулезных высыпаний, зуда или жжения, а при хроническом течении – инфильтрация и лихенизация кожи в месте контакта ЛС. Сенсибилизация обычно развивается в течение 5-7 дней, но может и через 24 ч., если ЛС применялось ранее.

Лечение:

1. отмена АМЛС
2. ГКС в виде мазей.

Реакция фотосенсибилизации (РФ): различают фотоаллергические реакции (ФАР) и фототоксические реакции (ФТР). ФТР имеют дозозависимый характер, возникает в течение нескольких часов после применения АМЛС. ФАР развивается с участием иммунологических механизмов. Клиника РФ напоминает солнечный дерматит. Обычно развивается на открытых участках кожи. ФТР вызывают: тетрациклины (чаще доксициклин), фторхинолоны, цефтазидим, триметоприм, налидиксовая кислота. Из фторхинолонов: ломефлоксацин, спарфлоксацин (в 11 раз чаще ципрофлоксацина). Прием ломефлоксацина вечером достоверно ниже дает ФТР по сравнению с утренним приемом.

ФАР вызывают: сульфаниламиды, фторхинолоны (лемефлоксацин). Методы диагностики: кожные аллергические пробы, провокационные пробы, подязычный тест (1/8 таблетки или 2-3 капли раствора, наблюдение 20 мин – 1-2 часа), тест торможения естественной миграции лейкоцитов.

Цефалоспорины отличаются от пенициллинов заменой 5-членного тиазолидинового кольца на 6-членное дигидротиазидное. После биотрансформации из пенициллина образуется метаболит пенициллоат со стабильным тиазолидиновым кольцом, а цефалоспорины подвергаются быстрой фрагментации как β -лактамоного, так и дигидротиазидного кольца. Это уменьшает риск перекрестного реагирования, а для цефалоспоринов II-IV поколения это вообще не имеет значения. Кожные пробы на пенициллин не дают возможности предсказать аллергическую реакцию на цефалоспорины.

Неотложная помощь при анафилактическом шоке (АШ) более или менее разработана, однако встречаются рекомендации по обкалыванию раствором адреналина места введения антибиотика или введение эуфиллина в/в.

Требуется:

- положить пациента на твердое ложе;
- вынуть съемные протезы при их наличии;
- обеспечить доступ свежего воздуха;

- ввести адреналин;
- ввести ГКС, антигистаминные ЛС и реополиглюкин.

Из перечисленных лекарственных средств, только введение адреналина научно доказано. Если пациенту лекарство, приведшее к АШ, вводили в/в, то в оставшуюся в вене иглу вводят до 0,5 мл 0,1% раствора адреналина. Хотя такая доза может вызвать фибрилляцию желудочков сердца, но такой опасностью следует пренебречь вследствие значительно большей опасности для жизни АШ. Если последний развился при ином пути введения лекарства, то адреналин следует вводить в/м длинной иглой на разную глубину по 0,2 мл 0,1% раствора до 0,6 мл (или больше) 0,1% раствора адреналина. Доза 0,2 мл 0,1% раствора расширяет региональные артериальные сосуды из-за стимуляции β_2 -адренорецепторов вследствие большей чувствительности к адреналину, чем α -рецепторов. Подобная тактика не только не уменьшает абсорбцию адреналина, но даже увеличивает. В крови концентрация ЛС суммируется и происходит сужение резистивных сосудов за счет стимуляции α -рецепторов, что ведет к повышению АД. Последнее происходит и за счет стимуляции β_1 -адренорецепторов миокарда вследствие увеличения ударного объема крови. Вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов бронхов происходит снятие бронхоспазма, а в результате активации α -адренорецепторов сосудов бронхов уменьшается отек слизистой оболочки бронхов и гортани. Кроме того, адреналин является физиологическим антагонистом гистамина. Повторное введение адреналина можно осуществить через 30 минут. Таким образом, адреналин купирует все клинические проявления АШ.

Дозы ГКС (преднизолона) при АШ точно не определены: от умеренных до мега доз (пульс-терапия). Действие начинается через 30 мин., что, теоретически, отпадает надобность в ГКС, однако серьезнейший прогноз при АШ не позволяет отказаться от них.

Показания к антибиотикопрофилактике инфекционного эндокардита и основные режимы. Рекомендации Международного общества по химиотерапии (ISC).

Группы риска по развитию инфекционного эндокардита (ИЭ):

1. Заболевания сердца (высокий риск развития ИЭ):

- искусственные клапаны;
- врожденные «синие» пороки сердца;
- ИЭ в анамнезе;
- системные легочные шунты.

2. Заболевания сердца (риск развития ИЭ):

- заболевания клапанного аппарата сердца (аортальная и митральная недостаточность, аортальный стеноз, пролапс митрального клапана с регургитацией, двусторчатый аортальный клапан);

- врожденные пороки сердца, не приводящие к цианозу, кроме дефекта межпредсердной перегородки;

- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.

3. Заболевания сердца (риск развития ИЭ отсутствует):

- дефект межпредсердной перегородки;
- пролапс митрального клапана без митральной регургитации;
- аорто-коронарное шунтирование;
- имплантируемый дефибрилятор;
- корректированные шунты «слева на право».

Процедуры, требующие антибиотикопрофилактики.

стоматологические процедуры - ВСЕ!

верхние дыхательные пути:

- тонзилэктомия;
- аденоидэктомия;
- бронхоскопия с жестким фиброскопом.

ЖКТ:

- дилатация пищевода или хирургическое вмешательство на нем;
- эндозофагеальные лазерные процедуры;
- склеротерапия варикозно-расширенных вен;
- абдоминальная операция;
- РПХГ.

Мочевыводящие пути:

- инструментальные вмешательства на почках или мочеточнике;
- биопсия/хирургия простаты;
- цистоскопия.

Процедуры, не требующие антибиотикопрофилактики:

Верхние дыхательные пути:

- волоконно-оптическая фиброскопия;
- эндотрахеальное интубирование.

ЖКТ:

- колоноскопия (в том числе с биопсией).

Половая система:

- трансвагинальная гистерэктомия;
- физиологические роды.

Режимы антибиотикопрофилактики ИЭ.

Максимальный:

- 1) заболевания сердечно-сосудистой системы с высоким риском развития ИЭ;
- 2) манипуляции на ЖКТ или мочевыводящих путях;
- 3) многократные/множественные вмешательства;
- 4) госпитализированные пациенты;
- 5) общая анестезия.

Минимальный:

- 1) заболевания сердечно-сосудистой системы с риском развития ИЭ;
- 2) стоматологические процедуры;
- 3) однократные вмешательства/процедуры;
- 4) амбулаторные пациенты;
- 5) местная анестезия.

Режимы антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита представлены в Таблице 47.

Таблица 47 – Режимы антибиотикопрофилактики инфекционного эндокардита

Режим	1 ч до процедуры	6 ч после процедуры
Минимальный: - нет аллергии на пенициллин - аллергия на пенициллин	амоксциллин – 3 г внутрь 克林дамин – 0,3-0,6г внутрь	нет нет
Гибкие модификации: от минимального до максимального	- добавочные дозы после процедуры - дополнительное применение аминогликозидов - парентеральное введение антибиотиков	То же
Максимальный: - нет аллергии на пенициллин	амоксциллин (ампициллин) - 2г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в	1-1,5г внутрь
-аллергия на пенициллин	ванкомицин 1г в/в в течение 1 ч + гентамицин 1,5 мг/кг в/м или в/в	1 г в/в в течение 1ч (через 12ч)

Таблица 48 – Применение антимикробных ЛС с целью профилактики хирургических инфекций

Операция	Рекомендуемые ЛС*	Альтернативные средства*	Примечания
Общехирургические На желчных путях	Цефуроксим в/в 1,5г	АМО/КК в/в 1,2г АМП/СБ в/в 1,5г	Только у больных с высоким риском развития инфекции (старше 70 лет, острый холецистит, механическая желтуха, камни общего желчного протока, нефункционирующий желчный пузырь)
Колоректальные	АМО/КК в/в 1,2г АМП/СБ в/в 1,5г	Цефуроксим в/в 1,5г; Цефотаксим в/в 2г; Цефтриаксон в/в 1г; (все+/- метронидазол)	При перфорации кишки: Цефотаксим (2г ч2) или Цефтриаксон (2г ч1) (все+/- гентамицин)
Аппендэктомия	АМО/КК в/в 1,2г АМП/СБ в/в 1,5г	Цефуроксим в/в 1,5г	При перфорации - лечение, как указано выше
На желудке и 12-перстной кишке	Цефуроксим в/в 1г	АМО/КК в/в 1,2г АМП/СБ в/в 1,5г	Только для больных с высоким риском развития инфекции (кровотокающая дуоденальная язва, язва желудка, карцинома желудка)
Урологические На органах мочеполовой системы	Ципрофлоксацин*** внутри 500 мг или 400 мг в/в	АМО/КК в/в 1,2г внутри 0,625г*** АМП/СБ в/в 1,5г	При наличии инфекции целесообразна профилактическая терапия 5-7 дней
Гинекологические Кесарево сечение	Цефазолин в/в 2г + Метронидазол (после пережатия пуповины) или АМО/КК в/в 1,2г	Цефуроксим 1,5г +метронидазол	В неотложных случаях профилактика не требуется
Медицинский аборт 1-й триместр	Пенициллин G в/в 1 млн. ЕД; АМО/КК в/в 1,2г	Доксициклин внутри 100мг за 1 ч до аборта и 200мг через 1,5ч после аборта	Только больным с перенесенными воспалительными заболеваниями тазовых органов
2-й триместр	Цефазолин в/в 2г	Цефуроксим 1,5г АМО/КК в/в 1,2г	В неотложных случаях профилактика не требуется
Абдоминальная или вагинальная экстирпация матки	Цефазолин в/в 2г + метронидазол; АМО/КК 1,2г	Цефуроксим 1,5г АМП/СБ в/в 1,5г	

Операции	Рекомендуемые ЛС*	Альтернативные средства*	Примечания
Сердечно-сосудистые и легочные Стернотомия, коронарное шунтирование, протезирование клапана сердца	Цефуроским в/в 2г	Цефазолин в/в 2г; Клиндамицин в/в 0,6г; Ванкомицин в/в 2г**	
Лобэктомия или пневмэктомия	Цефазолин в/в 2г или цефуроским в/в 1,5г	АМО/КК в/в 1,2г АМП/СБ в/в 1,5г Ванкомицин в/в 1г**	
На периферических сосудах	Цефазолин в/в 2г	Цефуроским в/в 2г; Клиндамицин в/в 0,6г; Ванкомицин в/в 1г**	
Нейрохирургические Имплантация шунта СМДЖ	Ко-тримоксазол в/в 160/800 мг	Цефотаксим в/в 2г; Цефтриаксон в/в 1г	При невысоком риске развития инфекции профилактика не требуется
Краниотомия	Цефазолин в/в 2г	Ванкомицин в/в 1г**	Только при операциях с высоким риском развития инфекции
Челюстно-лицевые	Линкомицин в/в 0,6г или клиндамицин в/в 0,6г	АМО/КК в/в 1,2г	
Офтальмологические	Цефазолин 100мг субконъюнктивально после операции	Гентамицин +дексаметазон местно	
Ортопедические Артропластика	Цефуроским в/в 1,5г	Цефазолин в/в 1г; Клиндамицин в/в 0,6г; Ванкомицин в/в 1г**	
Внутренняя фиксация переломов	Цефуроским в/в 1,5г или цефазолин в/в 2г	Клиндамицин в/в 0,6г; Ванкомицин в/в 1г**	При открытых переломах применение цефуроскина (0,75г ч3) или цефазолина (по 1г ч3) в течение 10 дней

Примечания: АМП/СБ– Ампициллин/сульбактам; АМО/КК– амоксициллин/клавуланат.

* ЛС вводят в однократной дозе с началом анестезии, т.е. за 30 мин. до операции. При длительных операциях (более 3 часов) дополнительно вводят ЛС интраоперационно. Профилактическое введение более двух доз АМЛС не приводит к увеличению эффекта. Длительная профилактика в послеоперационном периоде не целесообразна.

** Целесообразно только в учреждениях, в которых с высокой частотой выделяются метициллинрезистентные стафилококки.

*** При пероральном назначении ЛС принимают за 2-3 ч до начала операции.

Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций различной локализации представлена в Таблице 49 и Таблице 50.

Таблица 49 – Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций кожи, костей, нитрабдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящих путей

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Абсцесс паранефральный	<i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины 3-4	Фторхинолоны
Абсцесс печени	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>Bacteroides</i> spp.	Ампициллин+ гентамицин+ метронидазол	ЦС 3-4 поколения + метронидазол Фторхтнюлон + метронидазол Карбапенемы
Абсцесс под- кожный, флегмона	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> группы A Анаэробы	Оксациллин	АМО/КК Клиндамицин
Бактериурия бессимптомная	<i>E. coli</i> реже <i>enterobacteriaceae</i>	Норфлоксацин	АМО/КК Цефуроксим аксетил, Нитрофурантоин
Деструктивный аппендицит	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Bacteroides</i> spp. Анаэробы	ЦС 2-3 поколения + метронидазол АМО/КК АМП/СБ	Цефоперазон/сульбактам
Диабетическая стопа	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> Анаэробы	Ранняя стадия без сепсиса: Клиндамицин или АМО/КК Поздняя стадия (+сепсис): Метронидазол+ Ципрофлоксацин (офлоксацин или левофлоксацин)	ТИК/КК Левифлоксацин± Клиндамицин ЦС 3-4 поколения + метронидазол Карбапенем
Дивертикулит	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. faecalis</i> <i>Bacteroides</i> spp.	ЦС 2-3 поколения + метронидазол АМО/КК АМП/СБ	Фторхинолон + метронидазол
Некротизирующий фасциит	<i>Streptococcus</i> spp. <i>Clostridium</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.	Бензилпенициллин+ клиндамицин	Цифотаксим или лефтриаксон + клиндамицин
Остеомиелит Острый гематогенный у детей до 6 лет	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>H. influenzae</i>	Цефуроксим	АМП/СБ или АМО/КК ЦС 3 поколения (±оксациллин)
Острый гематогенный у детей старше 6 лет и взрослых	<i>S. aureus</i> , реже <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Streptococcus</i> spp.	Оксациллин+ гентамицин	Цефуроксим Цефазолин± гентамицин Клиндамицин± гентамицин Фторхинолон (у взрослых) ± рифампицин

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Послеоперационный или посттравматический	Staphylococcus spp. Enterobacteriaceae P.aeruginosa, возможно анаэробы	Офлоксацин или ципрофлоксацин± клиндамицин	ТИК/КК Ванкомицин+ЦС 3 поколения или фторхинолон Имипенем
Перитонит	Как правило полимикробной этиологии: Enterobacteriaceae P.aeruginosa Enterococcus spp. Анаэробы	Аминогликозид+ клиндамицин	ТИК/КК или ПИП/ТАЗ АМО/КК+АГ Фторхинолон+ метронидозол ЦС 3-4 поколения + метронидозол Меропенем или имипенем
При перитониальном диализе	Straphylococcus spp. Straphylococcus spp., реже Enterobacteriaceae Грибы	ЦС 1-2 поколения ± АГ	Ванкомицин+АГ ЦС 3 поколения + ванкомицин Имипенем или меропенем При наличии грибов: +амфотерацин В
Пиелонефрит Острый	E.coli	Левифлоксацин Норфлоксацин Офлоксацин Ципрофлоксацин	АМО/КК ЦС 2-4 поколения
Хронический А. Амбулаторные больные	E.coli Proteus spp. Klebsiella spp. Enterobacteriaceae spp. Straphylococcus spp.	АМО/КК или цефуроксим аксетил	Фторхинолон внутри ЦС 3 поколения внутри
Б. Стационар – обычные отделения	E.coli Klebsiella/Enterobacter spp. P.aeruginosa S.aureus Proteus spp.	Фторхинолон внутри или в/в	ЦС 3 поколения АМО/КК+АГ Цефепим Нетилмицин
В. Стационар – реанимация	E.coli Enterococcus spp. P.aeruginosa Klebsiella/Enterobacter spp. S.aureus	Ципрофлоксацин офлоксацин	Амикацин АСПен+АГ Цефтазидим±АГ ЦС 3 поколения ±АГ Меропенем или имипенем
Послеоперационная раневая инфекция	S.viridans S.aureus Enterobacteriaceae P.aeruginosa Анаэробы	ЦС 3 поколения ± аминогликозид	Цефепим Фторхинолон+ метронидозол Карбапенем

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Холецистит/ холангит	Enterobacteriaceae Enterococcus spp. Анаэробы P.aeruginosa	Цефоперазон Цефтриаксон	Фторхинолон± метронидазол ЦС 3 поколения ± клиндамицин АМО/КК ТИК/КК+ПИП/ТАЗ Имипенем или ме- ропенем
Цистит острый	E.coli Proteus spp. Staphylococcus spp.	Норфлоксацин Левифлоксацин	АМО/КК Цефуроксим аксе- тил Фосфомицин Нитрофурантоин
Эпидидимоор- хит негнокок- ковый	Enterobacteriaceae C.trachomatis	Доксициклин	Макролид+ АМО/КК Фторхинолон

Примечания: АСПен – антисинегнойный пенициллин (карбенициллин, пиперациллин, азлоциллин); АГ – аминогликозиды; ЦС – цефалоспорины; АМП/СБ – ампициллин/сульбактам; АМО/КК – амоксициллин/клавуланат; ПИП/ТАЗ – пиперациллин/тазобактам.

Таблица 50 – Эмпирическая антибактериальная терапия

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Абсцесс легкого	S. pneumoniae S. aureus K. pneumoniae анаэробы	Клиндамицин ±Цефуроксим или Цефотаксим или Цефтриаксон АМО/КК	ТИК/КК, ЦС 3-4 + метронидазол Фторхинолон + мет- ронидазол Имипенем/меропенем
Бронхит острый	вирусы, при супер- инфекции S. pneumoniae H. influenzae M. catarrhalis	не требуется	при суперинфекции: Амоксициллин АМО/КК Цефуроксим-аксетил Азитромицин Спирамицин Кларитромицин
Обострение хрони- ческого бронхита: А. у пациентов до 60 лет без сопутст- вующих заболеваний	H. influenzae S. pneumoniae M. catarrhalis	Амоксициллин Азитромицин Кларитромицин Спирамицин	АМО/КК Левифлоксацин Моксифлоксацин
Б. у пациентов старше 60 лет или на фоне сопутст- вующей патологии	те же + Enterobacteriaceae S. aureus	АМО/КК Левифлоксацин Моксифлоксацин	-
В. у пациентов с бронхоэктазами	те же+ P. aeruginosa	Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин	Цефтазидим, Цефотаксим или Цефтриаксон+АГ; Цефепим, АСПен+АГ Имипенем/меропенем

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Ларингит	вирусы	Антибиотики не показаны	
Пневмония: А. Внебольничная У детей до 2 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	АМО/КК или це- фуроксим	Цефотаксим цефтриаксон
У детей старше 2 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> вирусы	Азитромицин Кларитромицин Спирамицин	АМО/КК, Цефу- роксим, Цефотаксим, Цефтриаксон
Внебольничная у беременных	те же	Амоксициллин АМО/КК	Спирамицин Цефу- роксим-аксетил
У взрослых Легкое течение, амбулаторные па- циенты до 60 лет без сопутствующей патологии	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Амоксициллин Азитромицин Кларитромицин Спирамицин	Левифлоксацин Моксифлоксацин
Легкое течение ам- булаторные паци- енты старше 60 лет или на фоне сопут- ствующей патоло- гии	те же + <i>Enterobacteriaceae</i> АМО/КК <i>S. aureus</i>	АМО/КК	Левифлоксацин Моксифлоксацин Цефтриаксон
Среднетяжелое те- чение, госпитали- зированные боль- ные (антибиотики вводятся паренте- рально)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> , реже: <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Бензилпеницил- лин, Ампициллин, АМО/КК, Цефу- роксим, Цефотак- сим, Цефтриаксон ± современный макролид (азитро- мицин, кларитро- мицин, спирами- цин)	Левифлоксацин Моксифлоксацин
Тяжелое течение, госпитализация в реанимацию (анти- биотики вводятся парентерально)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	АМО/КК или АМП/СБ + макролид Цефотаксим или Цефтриаксон или Цефепим + макролид	Левифлоксацин + β-лактамы Моксифлоксацин + β-лактамы
Б. Госпитальная Ранняя (до 5 дней) нозокомиальная пневмония любой степени тяжести у пациентов без фак- торов риска нали- чия полирезистент- ного возбудителя	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> Энтеробактерии: - <i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Enterobacter spp.</i> - <i>Proteus spp.</i> - <i>S. marcescens</i>	Цефалоспорины без антисинг- нойной активнос- ти (цефтриаксон, цефотаксим) или β-лактамы без антисингнойной активности (АМО/КК, АМП/СБ) или Ле- вифлоксацин, Моксифлоксацин	Карбапенемы (ими- пенем, меропенем)

Заболевание	Патогенные микроорганизмы	ЛС 1-го ряда	Альтернативные ЛС
Поздняя (>5 дней) нозокомиальная пневмония любой степени тяжести или пневмония у пациентов с факторами риска наличия полирезистентного возбудителя	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> , ВЛРС (+) <i>Acinetobacter</i> spp. <i>L. pneumophila</i> MRSA	Цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) или карбапенем (имипенем, меропенем) или β-лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, тикарциллин/клавуланат) + фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин + линезолид или ванкомицин	
Синусит Легкая и среднетяжелая форма	Вirusы <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i>	Амоксициллин АМО/КК	Цефуросим-аксетил Левофлоксацин Моксифлоксацин Кларитромицин Азитромицин Спирамицин
Тяжелая форма (антибиотики вводятся парентерально)	Те же + анаэробы	АМО/КК АМП/СБ Цефуросим Цефотаксим Цефтриаксон Цефоперазон Цефепим Карбапенемы	Левофлоксацин Офлоксацин
Тонзиллит / фарингит	Вirusы β-гемолитический стрептококк группы А (<i>S. pyogenes</i>)	Пенициллин V	Цефуросим-аксетил Амоксициллин АМО/КК Клиндамицин Кларитромицин Азитромицин Спирамицин

Примечания: АСПен – антисинегнойный пенициллин (карбенициллин, пиперациллин, азлоциллин); АГ – аминогликозиды (амикацин, нетилимидин, тобрамицин); ЦС – цефалоспорины (ЦС 1, 2, 3, 4 – поколения цефалоспоринов); АМП/СБ – ампициллин/сульбактам; АМО/КК – амоксициллин/клавуланат; ПИП/ТАЗ – пиперациллин/тазобактам; ТИК/КК – тикарциллин/клавуланат.

Таблица 51 – Природная in vitro активность АМЛС в отношении основных возбудителей внегоспитальной пневмонии

Антимикробный препарат	<i>S. pneumoniae</i> (PЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ДОЗЫ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ
Пенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	0	2 млн ЕД в/в, в/м, каждые 4-6 ч
Амоксициллин	+++	+++	++	0	0	0	0	0	0	0,5 рет ос каждые 8 ч или 1,0 – 12 ч
Ингибиторзащищенные иноленициллины	+++	+++	+++	0	0	+++	0	++	0	АК 0,625 рет ос каждые 8 ч или 0,875 – 12 ч, 1,2 в/в че- рез 6-8 ч. АС 1,5 в/в, в/м каждые 6-8 ч
Цефазолин	+	0	+	0	0	++	0	0	0	1,0-2,0 в/в, в/м каждые 8-12 ч
Цефуроским	++	+	++	0	0	++	0	++	0	0,75-1,3 в/в, в/м каждые 8 ч
Цефотаксим, цефтриак- сон	+++	++	+++	0	0	++	0	+++	0	1,0-2,0 в/в, в/м каждые 4-8 ч
Цефтазидим	0	0	+++	0	0	0	0	+++	+++	2,0 в/в, в/м каждые 8 ч
Цефепим	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++	2,0 в/в каждые 8-12 ч
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++	0,5 в/в – 6 ч или 1,0-8 ч; 1,0 в/в кажд. 8 ч
Спирамицин	+++	++	0	+++	+++	++	+	0	0	3 млн МР ос каждые 12 ч 1,5-3,0 млн МР – 8-12 ч
Азитромицин, кларитро- мицин	+++	++	++	+++	+++	++	0	0	0	3 дн: 0,5 рет ос 1 р в/в; 5 дн: 0,5-1 д, затем 0,25-25ч. 0,5 рет ос или в/в 2 р/в
Доксициклин	++	++	+	+++	++	++	0	0	0	0,2 рет ос или в/в каждые 24 ч
Клиндамицин, линко- мид	+++	++	0	0	0	+++	+	0	0	0,6-0,9 каждые 8 ч в/в; 0,3-0,5 внутр. кажд. 6 ч; 0,5 кажд. 6-8 ч, 0,6-1,2 в/в, в/м кажд. 12 ч
Ко-тримоксазол	++	+	++	0	+	++	++	+	0	
Ципрофлоксацин	+	+	+++	++	+++	+	+	+++	+++	0,5-0,75 внутр. 2 р/в 0,6 ч в/в кажд. 12 ч по 0,4-8 ч
Левифлоксацин, моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++	0,5-0,75 кажд. 24 ч; 0,5 в/в кажд. 24 ч, 0,4 внутр. кажд. 24 ч
Ванкомицин	+++	+++	0	0	0	+++	+++	0	0	15 мг/кг в/в кажд. 12 ч
Линезолид	+++	+++	+	0	0	+++	+++	0	0	0,6 внутр. или в/в кажд. 12 ч
Метронидазол										0,5 внутр. кажд. 8 ч; 0,5*1,0 в/в кажд. 8 ч

Примечание: ПЧП и ПРП – пенициллин чувствительные и пенициллин резистентные штаммы *S. p.*; MSSA и MRSA – метициллин чувствительные и метициллин резистентные штаммы *S. a.*; +++ – высокая активность, подтвержденная клиническими данными, ++ – хорошая активность, подтвержденная клиническими данными (АМЛС может быть альтернативным ЛС). Линкомицин уступает клиндамицину.

Тестовое задание к главе 8

1. Распределите приведенные фторхинолоны (1-4) по переносимости (а-г):
 - 1) Грепафлоксацин
 - 2) Левофлоксацин
 - 3) Ломефлоксацин
 - 4) Спарфлоксацин
 - а) наиболее благоприятный профиль переносимости
 - б) вызывает фототоксичность
 - в) вызывает фототоксичность и кардиотоксичность
 - г) вызывает кардиотоксичность (удлинение Р-Q и в связи с этим нарушение ритма)
2. Группы факторов риска аллергических ПР на антибиотики. Выделите неправильный ответ:
 - а) риск обусловленный АМЛС
 - б) сопутствующие заболевания: инфекционный мононуклеоз, ЦМВ, ВИЧ, ХЛЛ и др.
 - в) наличие atopических заболеваний (пищевая аллергия, бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит)
 - г) генетические и конституционные риски
3. Особенности лекарственной лихорадки:
 - а) нет изменений лейкоцитарной формулы
 - б) вместо тахикардии нередко отмечается относительная брадикардия
 - в) устойчивость к АМТ
 - г) нормализация температуры тела происходит через 2-4 дня после отмены АМЛС
 - д) выделить неправильный ответ
 - е) все верно
4. Среди врачебных ошибок при АБТ выделите наиболее часто выявляемые, увеличивающие стоимость лечения:
 - а) назначение антибиотика без показаний
 - б) несвоевременная оценка эффективности
 - в) неоправданная продолжительность применения
 - г) необоснованная приверженность к комбинациям
5. Для успешной и экономичной АБТ требуется следующее. Выделите несущественный ответ:
 - а) правильно выбранное лекарственное средство
 - б) монотерапия
 - в) неадекватная дозировка
 - г) ступенчатая терапия
6. Среди новых макролидов выделите АМЛС, которое не противопоказано беременным:
 - а) азитромицин
 - б) кларитромицин
 - в) спирамицин
 - г) мидекамицин
7. Какое АМЛС не противопоказано при дисфункции печени:
 - а) оксациллин
 - б) ванкомицин
 - в) макролиды
 - г) цефотаксим
8. Ошибочное показание для назначения линезолида:
 - а) энтерококки устойчивые к ванкомицину
 - б) нозокомиальные пневмонии, вызванные MS и MR S.aureus
 - в) внебольничная пневмония
 - г) осложненные инфекции мягких тканей S.aureus, S.pyodenes
9. Выделите антибиотик, который не способен вызвать судорожный синдром:
 - а) имипенем
 - б) фторхинолоны
 - в) ванкомицин
 - г) все способны
10. Какой из резервных антибиотиков не вызывает эндотоксический шок при лечении тяжелой абдоминальной инфекции:
 - а) клиндамицин
 - б) амикацин
 - в) имипенем
 - г) цефепим

Глава 9

Клиническая фармакология антибронхообструктивных и противовоспалительных лекарственных средств. Основы доказательной фармакотерапии бронхиальной астмы (БА)

1. Определение, статистика.

Бронхиальная астма (БА) - хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (ДП), которое ведет к гиперреактивности (Г) ДП, приводящим к повторяющимся эпизодам удушья, одышки, свистящих хрипов, чувство стеснения в груди и приступам кашля, особенно ночью или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией (БО), которая является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения. ГДП – это увеличение реакции бронхов, проявляющейся бронхоспазмом, на воздействие специфических (аллергенов) и неспецифических стимулов (физическая нагрузка, аэрополлютанты, БАВ).

Современная концепция БА постулирует, что в её основе лежит хронический воспалительный процесс в бронхиальной стенке, приводящей к спазму, отеку слизистой оболочки, гиперсекреции слизи и БО в ответ на воздействие различных триггеров. Для воспаления ДП у пациентов с БА характерно увеличение в слизистой оболочке и просвете бронхов количества активированных эозинофилов, ТК, макрофагов, лимфоцитов и нейтрофилов, а также дендритных клеток и тучных клеток (ФАТ).

В мире ежегодно от БА умирает около 180 тысяч человек. Лидируют по смертности от БА Российская Федерация (28,6 на 100000 населения) и Китай (36,7 на 100000 населения), тогда как средний показатель, полученный из 48 стран мира составил всего 7,9 смертных случаев на 100000 населения. На БА в Европе тратится около 17,7 млрд. евро, и из них 22% составляют расходы на лечение. К началу XXI века опубликованы данные ВОЗ о распространении БА, которая составляет около 100-150 млн. человек в мире.

2. Возрастные и половые особенности.

В детском и подростковом возрасте БА чаще наблюдается у мальчиков (причина точно не выявлена). Предполагают, что это связано с комбинацией факторов, включающих меньший калибр периферических бронхов у мальчиков до полового созревания, большую распространенность среди них и ГДП. От 16 до 23 лет отмечается половое равновесие в распространенности БА, а после 23 лет соотношение составляет 1:1,5 в пользу женщин с преобладанием более тяжелого течения.

3. Роль наследственности.

Несомненно, что БА является наследственным заболеванием. Распространенность её в общей популяции составляет 4-10%, а среди родственников первой степени родства она возрастает до 20-25%. Если болен БА один родитель, то у ребенка БА наблюдается в 50% случаев, а если оба родителя – то у 65%.

Пока достаточных доказательных данных в пользу роли в развитии БА конкретных генов нет. Имеется большое количество кандидатов регионов генома человека, в которых располагаются гены, имеющие определенную связь с различными факторами патогенеза БА. В 11, 12, 13 хромосомах обнаружено несколько генов, связанных с гиперпродукцией IgE и атопией. Есть гипотеза о том, что предрасположенность к БА связана с мутациями кластеров генов, расположенных на 5-ой хромосоме, которая регулирует цитокиновый профиль. На хромосоме 5q расположен ген, отвечающий за активность β_2 -АР, т.е. за формирование бронхиальной реактивности. Рядом с этим геном расположен ген, регулирующий уровень IgE в сыворотке крови.

4. Некоторые элементы патогенеза и патоморфологии БА.

Центральную роль в антиген-зависимом воспалении играют Т-лимфоциты. Антиген представляющую функцию в ДП выполняют дендритные клетки. ТК и базофилы длительное время считались основными эффекторами аллергических реакций, т.к. они несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы к IgE. Этот контакт инициирует секрецию медиаторов из ТК, базофилов и макрофагов в течение нескольких минут.

Ряд IL (3, 4, 5, 6 и TNF(ФНО)-α) способствует развитию поздней фазы воспаления при БА. В настоящее время предполагается, что эозинофилы являются главными эффекторными клетками воспаления. Есть зависимость между количеством эозинофилов в БАЛ (лаваж) и тяжестью БА. Блокада эозинофилов с помощью моноклональных антител против специфических адгезивных молекул предупреждает развитие индуцированной аллергенами бронхиальной гиперреактивности.

Взаимосвязь между клетками, участвующими в воспалении, медиаторами воспаления и эффектами, лежащими в основе проявлений БА, представлены на Рисунке 10.

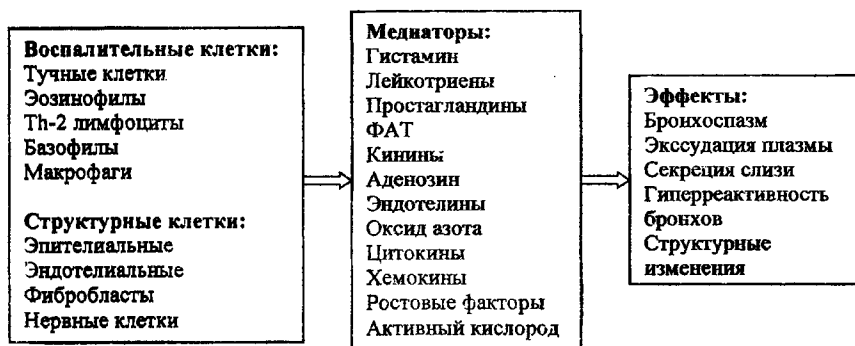


Рисунок 10 - Элементы патогенеза и патоморфологии бронхиальной астмы

Потеря (десквамация) бронхиального эпителия – характерный морфологический признак БА. Структурные изменения – ремоделирование характеризуется увеличением массы ГМБ, гипертрофией слизистых желез, застоем в сосудистом русле, приводящих к утолщению стенки и уменьшению диаметра провета бронхов, повышению секреции слизи и воспалительного экссудата, что препятствует поступлению воздушного потока в легкие.

5. Некоторые особенности клиники.

На 2005 г в России из 5 пациентов БА правильный диагноз выставлен только у одного пациента.

Клинические симптомы БА:

- свистящие (высокотональные) хрипы в грудной клетке, часто слышимые на расстоянии, приступообразное усиление на выдохе, купирующиеся бронхолитиками;
- кашель, обычно непродуктивный, симптом непостоянный, особенно у детей;
- чувство сдавления в грудной клетке;
- эпизодическая одышка (удушие) не всегда сопровождается свистящими хрипами;
- выделение мокроты (обычно скудное);
- нередко приступам удушья может предшествовать продрома (зуд под подбородком, чувство дискомфорта между лопатками, необъяснимый страх, чихание и т.д.).

Одышка при ХОБЛ не имеет приступообразного характера, сохраняется постоянно, усиливается при физической нагрузке, кашель с отделением мокроты, часто гнойного характера, также является постоянным и характерным (особенно утренний) при

ХОБЛ. Нет полной обратимости БО. Для БА более характерна эозинофилия крови и, особенно мокроты. Эмфизема, ДН, ЛС чаще наблюдаются при ХОБЛ.

В ~10% выявляется сочетание ХОБЛ и БА, чаще вначале диагностируется ХОБЛ.

6. Основные цели лечения БА и пути их реализации:

- достижение и поддержания контроля над симптомами астмы;
- предупреждение обострения БА;
- поддержание показателей функции легких близкой норме;
- поддержание активности пациента, в т.ч. и физической;
- исключить ПЭ противоастматической терапии;
- предотвратить развитие необратимой БО;
- предотвратить смерть связанную с БА.

Для реализации этих целей требуется:

1. обучение пациентов для формирования партнерских отношений в процессе ведения;

2. оценка и мониторинг тяжести БА;
3. устранение воздействия факторов риска;
4. разработка индивидуальных планов купирования обострений;
5. обеспечение регулярного динамического наблюдения за пациентом.

7. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при обструкции бронхов. Основы доказательной фармакотерапии.

Медикаментозная терапия предусматривает контроль над заболеванием, который может и должен достигаться и поддерживаться у большинства пациентов (GINA, 2004, 2006). К этим ЛС относятся.

- Противовоспалительные (ПВС);
- Стабилизаторы мембраны тучной клетки;
- Бронхолитики;
- Отхаркивающие.

ЛС, которые не рекомендуются при обострении аллергической БА.

1. Седативные.
2. Муколитики.
3. Теопентал.
4. Антибиотики (если нет явных признаков бактериальной инфекции).

В связи с тем, что бронхиальная астма (БА) является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей (ДП), характеризующимся гиперреактивностью бронхов, что проявляется повторяющимися эпизодами приступов удушья, кашля, свистящих хрипов, то в лечении БА используются ПВС и бронхолитики. Требуется:

- достижение и поддержание контроля над астмой;
- сохранение физической активности;
- сохранение показателей спирометрии на максимально высоком уровне;
- снижение частоты и тяжести обострения;
- снижение летальности;

Наиболее эффективными ПВС являются глюкокортикостероидные гормоны, прежде всего ингаляционные (иГКС), а из бронхолитиков - длительнодействующие агонисты β_2 -АР ДП. Это базисные лекарственные средства для лечения БА. ГКС самые мощные ПВС, подавляют как клеточные, так и гуморальные механизмы развития аллергического (иммунного) воспаления. Это доказывается:

- улучшением качества жизни;
- снижением частоты и тяжести обострения;
- улучшением функции внешнего дыхания (ФВД).

Хотя существующие иГКС несколько отличаются по силе действия и биодоступности, но при использовании в эквивалентных дозах их эффективность приблизительно

одинакова и зависит больше от выбора средства доставки: дозирующие аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы, небулайзеры и привычки пациента.

GINA (2006г) выделены три уровня контроля над БА, вместо степеней тяжести:

- контролируемая астма – отсутствие симптомов БА и нормальная спирограмма. При длительном сохранении такой ситуации уменьшается объем базисной терапии (или симптомы появляются не чаще 2-х раз в неделю);

- частично контролируемая астма – есть ограниченное число симптомов чаще 2-х раз в неделю. Врач решает оставить тот же уровень терапии или её усилить;

- неконтролируемая астма – увеличивается объем терапии, если такая астма бывает больше недели, то это рассматривается как обострение, о чем свидетельствует увеличение потребности в бронхолитиках.

иГКС показаны всем пациентам БА, которые принимают короткодействующие агонисты β_2 -АР более одного раза в сутки. Механизм действия иГКС представлен на Рисунке 11.

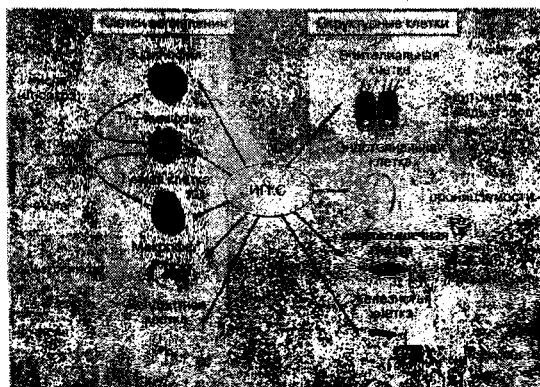


Рисунок 11 – Механизм действия иГКС

В настоящее время сформировалось представление о классической двухэтапной модели действия ГКС. Путем диффузии ГКС проникает в цитоплазму клетки и взаимодействует с цитозольными рецепторами. Этот димер перемещается в ядро, где связывается с ко-активирующими молекулами и чувствительным элементом генов (геномный эффект). В результате в клетках активируются процессы транскрипции генов и синтеза белков, обладающих ПВЭ: β_2 -АР, липокортина-1, нейтральной эндопептидазы и др.

Другой механизм действия (вне геномный эффект) заключается в том, что комплексы ГКС-рецептор в виде мономера взаимодействуют с факторами транскрипции (ядерный фактор κB - [NF- κB], активирующий протеин-1 и др.), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов. В результате происходит торможение транскрипции провоспалительных генов и синтеза медиаторов воспаления (цитокинов, оксида азота, молекул адгезии и др.)

Ингаляционные ГКС (иГКС)

Ингаляционные ГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными ЛС для терапии БА. иГКС рекомендованы как ЛС первой линии практически для всех больных БА, в том числе и с легкой персистирующей БА.

По сравнению с системными ГКС иГКС имеют:

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженную местную противовоспалительную активность;

• более безопасный клинический профиль - при сравнимой эффективности иГКС вызывают значительно меньше нежелательных (побочных) реакций.

Расчетные эквивалентные дозы иГКС у взрослых представлены в Таблице 52.

Таблица 52 – Расчетные эквивалентные среднесуточные дозы иГКС у взрослых для терапии бронхиальной астмы

ЛС (МНН)	Форма выпуска	ЛС (ПН)	Среднесуточные дозы (мкг)		
			низкие дозы	средние дозы	высокие дозы
Бекламетазона дипропионат БДП	ДАИ + спейсер	Беклофторте, Бекотид, Беклоджет	<500	500-1000	>1000
БДП (ультрамел- кодисперсный аэрозоль)	ДАИ, активи- руемый вдохом	Беклазон Эко легкое дыхание	<250	250-500	>500
Будесонид*	ПИ Турбухалер	Пульмикорт Турбухалер	<600	600-1000	>1000
Будесонид* (сус- пензия для небу- лайзера)	Небулайзер	Пульмикорт сuspензия	<1000	1000-2000	>2000
Флутиказона пропионат	ДАИ + спейсер	Фликсотид	<250	250-500	>500
	ПИ Мультидиск	Фликсотид Мультидиск	<250	250-500	>500

Примечание: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор, ПИ - порошковый ингалятор, МНН – международное непатентованное название лекарственного средства (ЛС), ПН – патентованное (фирменное) название ЛС. * В РФ доступны также другие ЛС будесонида - Бенакорт в ПИ Циклохалер и в растворе для небулайзера. Считается, что их дозы эквивалентны соответствующим ЛС будесонида, перечисленным в таблице.

Наибольшей липофильностью обладает флутиказон. Чем больше липофильность иГКС, тем быстрее и лучше он адсорбируется на поверхности эпителия бронхов, дольше задерживается в тканях. Концентрация будесонида в ДП через 1,5 часа после ингаляции в 8 раз превышает таковую в плазме крови. Образовавшееся “микро-депо” ЛС на слизистой оболочке ДП приводит к увеличению длительности местного противовоспалительного действия. Кристаллы бекламетазона и флутиказона растворяются в бронхиальной слизи в течение 5-8 часов и дольше. Будесонид образует внутриклеточные конъюгаты с жирными кислотами, из которых он постепенно высвобождается, удлиняя продолжительность действия. Часть иГКС попадает через ДП в кровь, минуя печень.

Для достижения клинического эффекта (впервые или при ухудшении состояния) иГКС назначают среднюю терапевтическую дозу (800-1000 мкг/с бекламетазона) обычно в два приема - утром и вечером. Затем не ранее 3-х месяцев дозу снижают до минимальной поддерживающей дозы. Если эффективность не достаточна, то дозу увеличивают до 2000-2500 мкг/сутки, а для детей до 1000 мкг/сутки.

По возможности предпочтение отдается будесониду и флутиказону, так как они лучше переносятся, чем бекламетазона дипропионат.

Нежелательные реакции иГКС:

- Дисфония вследствие миопатии или пареза аддукторных мышц голосовых связок
- Орофарингеальные грибковые инфекции (*Candida albicans* или *Aspergillus niger*).
- Кашель и бронхоконстрикция.
- Угнетение функции коры надпочечников (весьма редко).
- Замедление линейного роста у детей.
- Петехии на коже.
- Снижение минеральной плотности костной ткани, остеопороз.
- Со стороны глаз: катаракта, глаукома.

- Метаболические нарушения (нарушение толерантности к глюкозе, увеличение суточного уровня триглицеридов).

- Психические расстройства.

Профилактика нежелательных реакций при терапии ИГКС:

- Применение ИГКС в минимальной эффективной дозе.

- Использование ИГКС в комбинации с агонистами β_2 -АР дыхательных путей.

- Сочетание ДАИ со спейсером.

- Полоскание рта и горла после ингаляции.

- Контроль роста у детей.

- Женщинам после менопаузы к лечению ИГКС могут быть добавлены: кальций (1000-1500 мг/сутки) и витамин D (400 МЕ/сутки), а при приеме ИГКС в дозе более 1000 мкг/сутки (в пересчете на БДП) в ряде случаев назначают заместительную терапию эстрогенами.

Эксперты считают (2006 г.), что начинать лечение БА у лиц ранее не принимавших ГКС, следует с низких ингаляционных доз ГКС, а с более тяжелым течением – комбинации длительных агонистов β_2 -АР с низкими дозами ИГКС. Сохранено ступенчатое увеличение доз ИГКС, но «шаги» более четко очерчены. Выделено 5 «шагов» в увеличении (или уменьшении) объема базисной (контролирующей) терапии от применения SABA* (шаг 1) до использования высоких доз ИГКС в сочетании с LABA*, системные ГКС и блокаторы IgE – (шаг 5). Переход осуществляется после 3-4 мес. предыдущего шага (от 2 к 3), от 3 шага к 4 требуется также 3-4 мес. (уровень доказательности А), от 4 к 5 шагу – 3-6 мес. (уровень доказательности В). *SABA – короткие агонисты β_2 -АР (shot - короткие), *LABA – длительные агонисты β_2 -АР (long – длительные).

Новая редакция GINA (2006г) не рекомендует лицам с недостаточным контролем БА удвоения дозы ИГКС как малоэффективная (уровень доказательности А), а требует увеличение в 4 раза, что сопоставимо по эффективности с коротким курсом системных ГКС (уровень доказательности А) и может приниматься у лиц с неконтролируемым течением астмы.

Системные ГКС назначают пациентам с тяжелым течением БА при неэффективности высоких доз ИГКС в сочетании с регулярным приемом бронходилататоров. Используются ЛС 2-х групп: преднизолона и триамцинолона. Впервые назначенная доза составляет 20-40 мг/с преднизолона или в эквивалентных дозах другие ГКС. Средняя продолжительность приема 7-10 дней в 2 приема: утром $\frac{1}{4}$ и днем после обеда $\frac{1}{4}$ суточной дозы. По достижению эффекта дозу снижают на $\frac{1}{2}$ за каждые 3 дня. При уменьшении дозы до 10 мг преднизолона снижение проводят менее активно (по $\frac{1}{4}$ таблетки каждые 3 дня) до полной отмены или до поддерживающей дозы 2,5-10 мг/сутки. На фоне снижения системных ГКС увеличивают дозу ИГКС в средней терапевтической дозе (800-1000 мкг/сутки).

Если пациент раньше принимал ГКС (не менее 6 месяцев) снижение начальной дозы (20-40 мг/сутки) проводится медленнее: по $\frac{1}{2}$ таб. за 7-14 дней, а затем по $\frac{1}{4}$ таб. за тот же период до полной отмены или до поддерживающей дозы.

При обострении БА в отдельных случаях назначают на 5-10 день системные ГКС. При наличии серьезных побочных реакций ГКС показано назначение ЛС, позволяющих снизить потребность в ГКС, помня о том, что такие ЛС сами дают тяжелые осложнения. Омализумаб – лекарственное средство, содержащее антитела к IgE. Признан ВОЗ в 1968 г. Удобен в применении п/к 1 раз в сутки 2-4 недели. Эти ЛС назначают на 5 шаге.

Омализумаб (ксолара) генноинженерный продукт, состоящий из молекулы человеческого IgG (на 95%), в Fab фрагмент которого «внедрен» в участок молекулы мышиного моноклонального антитела против Fc фрагмента IgE (5%), который связывается с IgE.

GINA(2006 г.) предусматривает варианты снижения объема ФТ:

- лица, получающие только иГКС (средние и высокие дозы), дозу снижают на 50% каждые 3 месяца (уровень доказательности В)

- если у пациентов, получающих низкие дозы иГКС, достигнуто контролируемое течение заболевания, можно перейти на однократный прием будесонида (уровень доказательности А)

- если пациент получает иГКС + длительно действующие агонисты β_2 -АР доза иГКС снижается на 50%, а доза LABA остается прежней (уровень доказательности В)

- если контроль сохраняется – переход на низкую дозу иГКС и отменяются LABA (уровень доказательности Д)

- можно отменить базисную терапию, если пациент получает минимальную дозу ЛС и в течение года отмечается стабильное течение астмы (уровень доказательности Д).

Стабилизаторы мембраны тучных клеток (кромоны)

В настоящее время к ним относят:

- Кромогликат натрия (по 1-2 ингаляции 4 раза в день);

- Недокромил натрия (по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день).

Их назначают при легкой персистирующей БА, а также профилактически для предупреждения бронхоспазма при физической нагрузке, вдыхании холодного воздуха, возможном контакте с аллергеном.

Механизм действия кромонов полностью не установлен. Они дозозависимо частично подавляют IgE-опосредованное освобождение медиаторов тучных клеток, угнетают активность ряда клеток воспаления (эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы). Нет убедительных данных об их противовоспалительном действии и повышении эффективности иГКС.

По JINA (2006 г.) эти ЛС не включены в перечень лекарственных средств для лечения БА.

Антилейкотриеновые лекарственные средства.

Действие их значительно более узкое, чем ГКС и оно обусловлено лишь липоксигеназозависимым путём метаболизма арахидоновой кислоты. Сравнительная характеристика основных антилейкотриеновых ЛС дана в Таблице 53.

Таблица 53 – Сравнительная характеристика антилейкотриеновых ЛС

Характеристики	Монтекуласт (Сингуляр)	Зафирлукаст (Аколат)
Эффективность при атопической БА	Да	Да
Эффективность при аспириновой БА	Да	Да
Эффективность при БА физического усилия	Да	Да
Взаимодействие с пищей	Нет	Да
Взаимодействие с другими лекарственными средствами	Незначительное	Да
Возможность снижения дозы системных ГКС	Нет строгих доказательств	
Рекомендуемые дозы	10 мг 1 раз в сутки на ночь	20 мг 2 раза в сутки

Различают 2 группы ЛС:

- Блокада лейкотриеновых рецепторов (зафирлукаст, монтекуласт и др.)

- Блокада 5-липоксигеназы (ЛОГ) - zileuton, селенсодержащее ЛС. Дополнительно обладает иммуномодулирующим (активизирует ЕКК) и радипротекторным действием, восстанавливает обоняние.

Зафирлукаст ингибирует Р-450 2C9 в печени и, при совместном применении, может уменьшить потребность в агонистах β_2 -АР.

Показания:

По JINA (2006 г.) антилейкотриеновые ЛС включаются в лечение БА со 2 шага при аспириновой зависимости БА. Может снижать потребление ИГКС

Побочные реакции антилейкотриеновых ЛС:

- Головная боль.
- Диспепсические явления.
- Кратковременный подъем уровня сывороточных трансаминаз.
- Синдром Черджа-Стросса (появились публикации, что после снижения дозы ИГКС на фоне применения блокаторов ЛР происходит активация этого синдрома).

Бронхолитики.

Традиционно подразделяются на 3 подгруппы:

- Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР)
- Метилксантины
- Холинолитики

Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР).

Механизм действия агонистов β_2 -АР представлен на Рисунке 12.

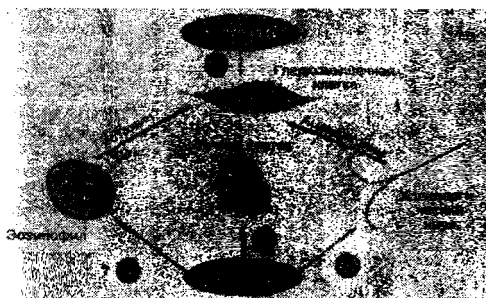


Рисунок 12 – Механизм действия агонистов β_2 -адренорецепторов

Агонисты β_2 -АР – производные эпинефрина. Первоначально был создан изопролинорадреналин (изопротеренол), стимулирующий β_1 и β_2 АР. В настоящее время применяется при атрио-вентрикулярной блокаде для учащения сердечной деятельности. За этим средством последовало создание ЛС с преобладанием стимуляции β_2 над β_1 АР. Это ЛС орипипреналин. Используется редко из-за невысокой эффективности и серьезных ПР за счет стимуляции β_1 АР. В настоящее время отдается предпочтение селективным агонистам β_2 АР. Последние подразделяются на ЛС с коротким Т-50 (4-6 ч) и длительным Т-50 (10-12 ч). Первые применяют для купирования удушья (или его эквивалента) и реже для профилактики удушья. Вторые входят в состав базисных ЛС для лечения БА.

Все эти ЛС представляют собой рацемические смеси. Известно, что правовращающий изомер в 40 раз сильнее расширяет бронхи.

Действие агонистов β_2 -АР осуществляется через систему цАМФ и цГМФ, что приводит к снижению содержания кальция в гладкой мускулатуре бронхов (ГМБ) и к расширению последних. Кроме того, тот же механизм лежит в основе активации деятельности мукоцилиарного транспорта (МЦТ) и стабилизации мембраны тучной клетки и базофилов. Эти ЛС уменьшают проницаемость сосудистой стенки, повышают секрецию ионов хлора и воды в просвет бронхов, подавляют бронхоспастические эффекты ацетилхолина, гистамина, простагландинов, серотонина, лейкотриенов, ингибируют высвобождение гистамина, МДС-А из тучных клеток и фактора хемотаксиса нейтрофилов, снижают содержание эозинофильного катионного белка в жидкости легких, повышают сократимость диафрагмы.

Агонисты β_2 -АР могут также связываться с K^+ -каналами и непосредственно вызывают релаксацию гладкомышечной клетки независимо от увеличения внутриклеточной концентрации цАМФ.

По степени аффинитета к β_2 -АР эта группа существенно различается. Если принять степень селективности изопроптеринаола за 1, то селективность фенотерола составляет 120, формотерола – 400, сальбутамола – 1375, а сальметерола – 85000 (Таблица 54). Из-за меньшей селективности фенотерол (беротек) хуже переносится. Замена в ингаляторах газа фреона на другие пропелленты (гидрофторалкан) не ухудшило его фармакологические свойства.

Таблица 54 – Селективность некоторых агонистов β_2 -адренорецепторов

ЛС	Активность		Селективность (соотношение активности β_2/β_1)
	(по сравнению с изопреналином)		
Изопреналин	1,0	1,0	1,0
Фенотерол	0,6	0,005	120
Сальбутамол	0,55	0,0004	1375
Формотерол	20,0	0,05	400
Сальметерол	8.5	0.0001	85000

Для повышения эффективности и безопасности агонистов β_2 -АР следует придерживаться определённых правил:

- повторную ингаляцию (по необходимости) проводят через 10-15 мин на фоне максимума действия первой ингаляции, тогда повторная доза достигает более мелких бронхов;

- однако если первая ингаляция совсем неэффективна, то сразу же её повторяют;
- кратковременно задержать дыхание для оседания аэрозоля на слизистую бронхов
- приём в начале удушья или его эквивалента.

Если одного ингалятора хватает на месяц, то это оптимально. В легкие попадает около 15% дозы бронхолитика. Чуть выше с использованием спейсеров (20-30%), а небулайзера не более 5-10%. Много ЛС поступает в кровь, поэтому хорошо его использовать при астматическом статусе.

Формотерол является полным агонистом β_2 -адренорецепторов и отличается быстрым действием (через 1-3 мин после ингаляции) и продолжительностью его более 12 ч. В отличие от других агонистов в его молекуле имеется бифильные фрагменты: один гидрофильный, за счёт которого наступает быстрый эффект, а второй липофильный, ответственный за продолжительное действие.

Сальметерол – частичный агонист β_2 -АР, характеризуется медленным наступлением эффекта (через 10-20 минут) и продолжительностью последнего 12 часов. Сальметерол взаимодействует с активными центрами β_2 -АР и с примыкающими участками, что удлиняет продолжительность действия. За счёт наличия кислого радикала в молекуле создаётся гибкость (подобно шарниру), что способствует пульсирующему контакту с β_2 -АР, уменьшая риск резистентности. ЛС фактически депонируется в мембранах клетки и взаимодействует с рецептором с клиническим эффектом через 30 мин. Есть мнение, что он снижает частоту обострений БА, возможно за счёт увеличения транскрипции генов β_2 -АР. Бронхорасширяющий эффект агонистов β_2 -АР располагается так: формотерол, сальметерол, изопреналин, сальбутамол по нисходящей. ЛС метаболизируются в печени, при приёме внутрь на 60 %, некоторые метаболиты обладают фармакологической активностью (блокируют или стимулируют рецепторы). Классификация агонистов β_2 -АР по скорости наступления эффекта и продолжительности действия приведена в Таблице 55.

Вопрос о безопасности агонистов β_2 -АР поднят в 70 гг. XX столетия, когда появились сообщения парадоксального бронхоспазма и гиперчувствительности при их применении. С конца 70 гг. – начала 80 гг. XX столетия отмечено увеличение смертельных

случаев при применении SABA. Если неселективные ЛС провоцировали кардиологическую смерть из-за стимуляции β_1 -АР миокарда, то после применения селективных агонистов (сальметерол) увеличилась летальность от БА. Относительно формотерола подобных проблем нет.

Таблица 55 – Классификация агонистов β_2 -АР по скорости наступления эффекта и продолжительности действия

Начало действия	Продолжительность действия	
	Короткого действия	Длительного действия
Быстрое	Сальбутамол, Тербуталин, Фенотерол	Формотерол
Медленное	-	Сальметерол Сальтос*

Примечание: * Лекарственное средство для приема per os.

Важнейшие побочные реакции β_2 -АС (адренергической стимуляции):

- тахикардия, тремор, головные боли
- реже аритмии, гипокалиемия, учащение приступов стенокардии
- сальметерол увеличивает риск летальных случаев у пациентов страдающих БА и ХОБЛ. В 2006 г. утверждены рекомендации, в которых указано о необходимости применения длительнодействующих β_2 -АС только в комбинации с ГКС
- увеличивают ПР сальметерола: макролиды, дилтиазем, зафирлукаст, кетоконазол, ципрофлоксацин, пароксетин, омепразол и т.д., а также сок грейпфрута
- синдром рикошета из-за блокады β_2 -АР продуктами метаболизма, нарушения дренажной функции бронхов и развитие «немного легкого».

Побочные реакции агонистов β_2 -адренорецепторов представлены в Таблице 56.

Таблица 56 – Побочные реакции агонистов β_2 -адренорецепторов

Сердечно-сосудистые	Респираторные	Неврологические	Желудочно-кишечные	Метаболические
Синусовая тахикардия, Нарушения ритма, Гипотензия, Удлинение интервала QT	Гипоксемия, Уменьшение бронхопротективного эффекта, Парадоксальный бронхоспазм	Тремор, Головокружение, Ажитация, Бессонница,	Тошнота, Рвота	Гипокалиемия, Гипергликемия, Гиперинсулинемия

Последствия интенсивной β_2 адреностимуляции:

- Десенситизация рецепторов (торможение передачи сигнала).
- Интернализация рецепторов (снижение их числа на поверхности клеточной мембраны).
- down-регуляция (блок синтеза новых β_2 -адренорецепторов).

Десенситизация рецепторов происходит через 2 недели приема формотерола на 38-40%, сальметерола - на 50%. После отмены этих ЛС чувствительность рецепторов восстанавливается через несколько часов. При «down»-регуляции требуется несколько суток для синтеза новых β_2 -АР, а ГКС укорачивают этот процесс до нескольких часов.

Свойства и дозы основных ингаляционных агонистов β_2 -АР представлены в Таблице 57.

В последнее время доказано, что включение агонистов β_2 -АР длительного действия в схему лечения иГКС позволяет достичь лучшего эффекта, чем просто увеличение дозы ГКС в 2 раза при недостаточной эффективности средних доз. Это обусловлено синергизмом действия обеих групп, в результате которого иГКС усиливают бронхолити-

ческое действие агонистов β_2 -АР, а последние противовоспалительное. В настоящее время разработаны фиксированные комбинации ЛС иГКС и агонистов β_2 -АР.

Комбинированные ЛС: иГКС + агонисты β_2 -АР

иГКС + агонист β_2 -АР длительного действия: *флутиказона пропионат + сальметерол = серетид, будесонид + формотерол = симбикорт*. Это удобно для пациентов и дешевле (Таблица 58). Такие комбинации являются «золотым стандартом» лечения больных с БА средней и тяжелой степени, с персистирующим течением заболевания при подборе адекватной дозы и схемы лечения.

Таблица 57 – Свойства и дозы основных ингаляционных агонистов β_2 -АР

ЛС	Разовая доза (ДАИ или ПИ), мкг	Разовая доза (Неб), мг	Пик действия, мин	Длительность действия, ч
Сальбутамол (Вентолин, Саламол)	100	2,5-5	30-60	4-6
Фенотерол (Беротек)	100	1-2	30	4-6
Сальметерол ¹ (Серевент)	25	-	60-120	≥12
Формотерол ² (Оксис, Форадил)	4,5 ³ , 12 ⁴ , 9 ³	-	30-60	≥12

Примечания: ¹ выпускается в форме ДАИ, ² выпускается только в виде ПИ, ³ доставленная доза (Оксис Турбухалер), ⁴ отмеренная доза (Форадил), Неб – небулайзер.

Таблица 58 – Состав комбинированных ЛС: иГКС + агонист β_2 -АР

Состав и тип ингаляторов	Серетид	Симбикорт
Агонист β_2 -АР	сальметерол	формотерол
иГКС	флутиказона пропионат	будесонид
Тип ингалятора (содержание иГКС/ агониста β_2 -АР в разовой дозе, мкг)	ПИ Мультидиск (100/50, 250/50, 500/50) ДАИ (50/25, 125/25, 250/25)	ПИ Турбухалер (80/4,5, 160/4,5)

Синергизм компонентов комбинированных ЛС обусловлен тем, что при взаимодействии на уровне рецепторов иГКС усиливают экспрессию β_2 -рецепторов и защищают их против down-регуляции, а β_2 -агонисты АР усиливают противовоспалительное действие иГКС.

Симбикорт и серетид близки по эффективности, но первый требует суммарно использовать меньшие дозы, что удобнее и экономически выгоднее в амбулатории. В ЕС (2006 г.) и России (2007 г.) зарегистрировано лечение одним ингалятором (SMART Simbicart Maintenance Anol Reliver Therapy). JINA (2006 г.) этот метод рекомендуется для купирования приступов и поддержания контроля БА. При этом, снижаются косвенные расходы и пациенту удобнее носить один, а не 2 ингалятора. Третье комбинированное ЛС: формотерол (2 мкг/100 доз) с беклометазоном - форст (2009 г.; супердисперсный ГКС).

В настоящее время проходят клинические испытания (III фаза) нового комбинированного ЛС для лечения БА и ХОБЛ - флутиформ (Flutiform), содержащего 10 мкг формотерола и 100 или 200 мкг флутиказона пропионата. В 2009 г. намечается его выпуск.

При этом сделан ДАИ по технологии активируемый вдохом. Кроме ингалятора «легкое дыхание» добавляется спейсер. При такой технологии:

- высокая воспроизводимость дозы ЛС;
- меньшая скорость высвобождения ЛС;
- продолжительность жизни аэрозоля дольше.

Ингаляция агонистов β_2 -АР длительного действия рекомендуется для регулярного применения у пациентов, принимающих ежедневно средние и высокие дозы иГКС, для

профилактики ночных приступов БА (обычно одна доза на ночь). Побочные реакции встречаются значительно реже, чем после приёма этих средств внутрь или больших доз агонистов β_2 -АР.

При обострении БА согласно международным рекомендациям отменяются ИГКС и LABA, т.к. ингаляции хуже проникают к рецептору через суженные бронхи. Агонисты β_2 -АР могут маскировать симптомы, сделать их менее выраженными и снижать число функционально активных β_2 -АР. Ряд российских ученых (Бердников, Цой и др.) не полностью согласны с этим положением. Они считают, что это не касается формотерола:

- Активность его в 10 раз выше сальметерола, т.к. формотерол полный агонист, а сальметерол – частичный.
- Эффект наступает быстро и не маскирует симптомы БА.
- При длительном применении меньше снижает чувствительность β_2 -АР, чем сальметерол.
- Более безопасен.

В 2-х крупных исследованиях с общим числом пациентов БА 51535 человек выявили связь сальметерола с увеличением летального исхода, тогда как по формотеролу этого не было выявлено. У 18124 больных БА на протяжении 6 месяцев использовали для купирования удушья формотерол (4,5 мкг) или сальбутамол (200 мкг). Установлено, что формотерол увеличивал период до обострения БА, снижал риск обострения на 14%, госпитализацию на 17%, снижал потребность в медицинской помощи на 12%, назначение системных ГКС на 14% по сравнению с сальбутамолом.

Появилось предположение о включении формотерола в качестве ЛС «скорой помощи» (уже есть доказательства). Он эффективен при обострении БА даже в тех случаях, когда нет реакции на агонисты β_2 -АР КД - сальбутамол. Новый пролонгированный агонист β_2 -АР индакатерол малеат (R-энантиомер) пока находится на стадии расширенных клинических исследований. Максимальная концентрация в СК после ингаляции индакатерола достигается в период между 15-30 мин., бронхолитическое действие продолжается 24 ч. При многократном назначении индакатерола проявляется аккумулярующая способность (к 7 дню максимальная концентрация возрастает в 1,5 раза). Он не влияет на метаболизм других ЛС.

Короткие агонисты β_2 -АР рекомендуют для купирования приступов БА, профилактики астмы физического усилия. Принимают по одной ингаляции 1-4 раза в день.

Блокаторы м-холинорецепторов (холинolitические средства - ХЛС)

Различные внешние стимулы посредством активации ирритантных рецепторов и свободных окончаний С-волокон могут вызвать рефлекторно повышение активности парасимпатической НС. Активация M_1 и M_3 холинорецепторов вызывает бронхоконстрикцию и стимулирует секрецию трахеобронхиальных желез, а стимуляция M_2 рецепторов приводит к подавлению высвобождения Асh из холинэргических волокон, т.е. ограничивает бронхоконстрикторный эффект стимуляции. Мускариновые рецепторы преобладают в центральных ДП (Рисунок 13).

ЛС, блокирующие преимущественно M_1 - и M_3 -холинорецепторы дыхательных путей (бронходилатирующий эффект) являются: ипратропия бромид и тиотропия бромид.

По длительности эффекта они делятся на ЛС:

- Короткого действия (ипратропия бромид);
- Длительного действия (тиотропия бромид).

Ипратропия бромид (атровент) относится к четвертичным аммониевым соединениям, в отличие от атропина не растворяется в липидах, не абсорбируется со слизистых ДП и ЖКТ. Нет системных побочных реакций.

Одна ингаляция составляет 20 мкг, до 8 ингаляций - 160 мкг. При пользовании небулайзером - ингалируют по 250-500 мкг 3-4 раза в сутки. Тахифилаксия или десенсибилизация рецепторов не наблюдается. Появились экспериментальные данные, подтверждающие тот факт, что плотность мускариновых рецепторов в бронхах при длительном

применении ипратропия бромид даже увеличивается. ЛС уменьшает количество мокроты, не влияя на её вязкость, на 14% уменьшает воздушную ловушку.

В отличие от агонистов β_2 -АР АХС не углубляют гипоксию у больных ХОБЛ как в период обострения, так и в стабильном состоянии, повышают качество сна, меняя его структуру.

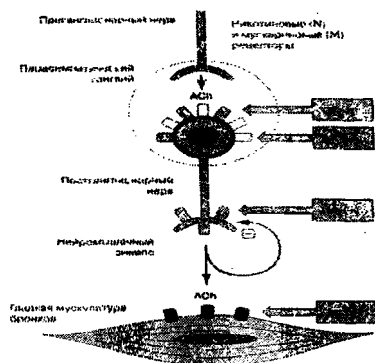


Рисунок 13 – Субтипы мускариновых рецепторов в дыхательных путях

Тиотропия бромид тоже производное четвертичного аммония. Его достоинства (Таблица 59):

- более длительное действие, по сравнению с ипратропия бромидом;
- более селективен, чем ипратропиум бромид в отношении M_1 - и M_3 -рецепторов;
- тиотропия бромид имеет примерно равную связывающую афинность ко всем типам мускариновых рецепторов, с медленной диссоциацией ЛС - M_1 (T-50 = 14,6 ч), M_2 (T-50 = 34,7 ч), M_3 (T-50 = 3,6 ч);
- ЛС обеспечивает бронходилатацию 48 ч и применяется 1 раз в сутки.

Таблица 59 – Свойства основных ингаляционных АХС

ЛС	Разовая доза (ДАИ или ПИ), мг	Разовая доза (небулайзер), мг	Начало действия, мин	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Ипратропия бромид (Атровент)	20	0,25-0,5 (1-2 мл)	5-30	1-2	4-8
Тиотропия бромид* (Спирива)	18**	-	30-60	1,5-2	24 и более
Фенотерол/ипратропия бромид (Беродуал)	50/20	1,0/0,5 (2 мл)	5-15	0,5-1	6-8

Примечания: *Тиотропия бромид более селективен, чем ипратропия бромид, в отношении M_1 - и M_3 -рецепторов, блокада которых и обеспечивает бронходилатацию. Спирива применяется с помощью ПИ Хандихалер. ** Доставленная доза.

Существует пять подтипов М-ХР. Для регуляции тонуса бронхов основное значение имеют M_1 , M_2 и M_3 (см. Рисунок 13):

M_1 -подтип – эти рецепторы находятся в парасимпатических ганглиях – активация их сопровождается ускорением передачи нервного импульса – сокращение мускулатуры бронхов;

M_2 -подтип рецепторов располагается в парасимпатических постганглионарных волокнах. Активация M_2 -ХР сопровождается ингибированием высвобождения ацетилхолина и ограничивает бронхоконстрикцию. Блокада M_2 приводит к увеличению уровня бронхоспазма в 5-10 раз;

M_3 -подтип располагается на поверхности мышечных клеток бронхов и при активации этих рецепторов происходит сокращение мышечного слоя бронхов.

Атропин, ипратропия бромид, тровентол неселективного блокируют все три M -подтипа рецепторов. За счёт блокады M_2 подтипа эффективность этих ЛС ниже, чем могла быть. Тиотропия бромид отчасти лишен этого недостатка вследствие того, что блокада M_2 , ведущая к увеличению уровня бронхоспазма в 5-10 раз, составляет Т-50 = 3,6 ч.

Оба ЛС не оказывают отрицательного влияния на МЦК. Уже через неделю после приема тиотропия бромида улучшаются функциональные показатели легких, число обострений снижается. ОФВ за год уменьшается на 20 мл, тогда как при ипратропии — на 50 мл. В эксперименте показано, что тиотропия бромид подавляет высвобождение эпителиальными клетками 5-НЕТЕ, ингибируют высвобождение факторов хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов из альвеолярных макрофагов.

Холинолитики показаны больным в качестве вспомогательного средства приносящим большие дозы ГКС при БА, чаще пожилым и старикам по 1-2 ингаляции 2-4 раза в день. Местные и системные побочные реакции холинолитических средств представлены в Таблице 60.

Таблица 60 – Местные и системные побочные реакции М-холинблокаторов

Местные	Системные
<ul style="list-style-type: none"> • Сухость во рту • Кашель • Фарингит (горький вкус) • Тошнота • Обострение глаукомы (при использовании через небулайзер)	<ul style="list-style-type: none"> • Тахикардия • Задержка мочи • Запоры

Метилксантины.

Метилксантины играют вспомогательную роль в купировании приступов БА. Их назначают при выведении из астматического статуса и тяжёлым течением астмы, особенно в бессознательном состоянии, пролонгированные ЛС – теопек по 200-300 мг на ночь при ночных приступах удушья.

Механизм действия теофиллина традиционно связывают с блокадой фосфоэстеразы (ФДЭ), которая вызывает гидролиз цАМФ, а подавление активности ФДЭ увеличивает концентрацию цАМФ и через активацию протеинкиназы А облегчается фосфорилирование и инактивация факторов транскрипции и уменьшения воспалительной активности.

К настоящему времени из 11 идентифицированных изоформ ФДЭ к БЛС имеет отношение типы III (бронхолитический), IV (противовоспалительный) и III-IV типы неселективных блокаторы ФДЭ. К ним относится теофиллин. Последний также блокирует аденозиновые рецепторы (A_1 , A_2 , P_1), устраняя вызываемое аденозином сокращение гладкой мускулатуры ДП, увеличенное высвобождение гистамина из клеток легких. Теофиллин ингибирует активность Pg и ФНО α 2 (TNF α 2) и, увеличивая активность гистондеацетилазы, повышает эффективность ГКС. ЛС тормозит агрегацию тромбоцитов. Механизм действия теофиллина представлен на Рисунке 14.

Появились прямые ингибиторы ФДЭ – рофлумиласт и циломиласт. Эти специфические ингибиторы ФДЭ IV увеличивают внутриклеточную концентрацию цАМФ, вызывают расслабление ГМБ, блокируют ФДЭ IV на клетках воспаления, оказывая ПВД и

вазодилатацию. Побочные реакции: боли в животе, тошнота, диарея (значительно чаще вызывает цитомегалост).

Считаются перспективными ингибиторы молекул адгезии (Е-селектин). Изучаются аналоги супероксиддисмутазы и стабильные ЛС глутатиона. В связи с ролью протеиназ в механизме развития ХОБЛ применяют эндогенные антипротеиназы.

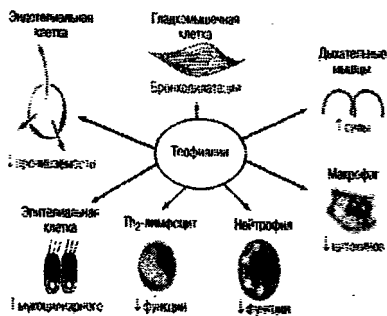


Рисунок 14 – Механизм действия теофиллина

В последние годы бронхолитический эффект теофиллина объясняют блокадой аденозиновых рецепторов в бронхах, осуществляющих бронхоконстрикторную функцию. Метилксантины кроме бронходилатации стимулируют МЦТ, стабилизируют мембраны тучных клеток, тормозят высвобождение медиаторов анафилактических реакций. Кроме того, они увеличивают силу сердечных сокращений, увеличивают коронарный кровоток, снижают давление в малом круге кровообращения, производят небольшой диуретический эффект, стимулируют ДЦ, вызывают расширение внепеченочных желчных путей.

T-50 теофиллина удлиняется при сердечной недостаточности, при пневмонии, при приеме ципрофлоксацина и др., циррозе печени, а укорачивается при гипертиреозе, употреблении алкоголя, табакокурении. Оптимальная доза теофиллина при содержании его в крови равна 10-15 мкг/мл, при содержании выше 20-25 мкг/мл возникает риск развития судорожного синдрома (Таблица 61).

Таблица 61 – Клинические эффекты теофиллина в зависимости от его концентрации в сыворотке крови

Концентрация в сыворотке крови (мкг/мл)	Клинический эффект
<5	нет бронхорасширяющего эффекта
10-20	терапевтический диапазон
10-12	оптимальный диапазон
>20	тошнота и рвота
>25	аритмии
>30	судороги

Побочные эффекты теофиллина:

ЖКТ: потеря аппетита, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога, диарея;

ЦНС: головная боль, бессонница, возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор, судороги;

Сердечно-сосудистая система: сердцебиение, аритмии, тахикардия;

Почки: усиление диуреза.

Согласно утверждению Finkj (2005г.), эффективность ингаляционной терапии у больных ХНЗЛ на 10% определяется самим ЛС и на 90% - правильной техникой ингаляции. Еще в 1956 году группа под руководством Charles Thiel представили первый дозированный ингалятор. Преимущества ингаляционного способа:

- высокая концентрация ЛС в легких;
- отсутствие биотрансформации ЛС до действия на β_2 -АР;
- уменьшение системного действия и снижения общей дозы;

Недостатки:

• технологические сложности при изготовлении специальных лекарственных форм и ингаляционных средств;

- необходимость обучения пациентов технике выполнения ингаляций;
- зависимость эффекта не только от самого ЛС, но и полноты его доставки к органу-мишени; местное раздражение;
- невозможность доставки больших доз.

Различают дозированные ингаляторы:

- обычные ДАИ
- активируемые вдохом (ингалятор «легкое дыхание»)
- порошковые ингаляторы (ПИ)
- небулайзер.

Основным типом в настоящее время является ДАИ. Результаты клинических исследований показали, что оптимальную технику ингаляции (встряхивание, если с фреоновым ингалятором, положение последнего донцом вверх, глубокий вдох и его начало должно совпадать с нажатием, последующая задержка дыхания) соблюдают 22% взрослых и 20% детей.

Другая проблема состоит в наличии газа носителя. До недавнего времени использовался только хлорфторуглерод (фреон).

Его недостатки:

- разрушает озоновый слой;
- высокая начальная скорость струи аэрозоля;
- эффект охлаждения, что приводит к рефлекторной остановке вдоха, а также к парадоксальному бронхоспазму.

Согласно Монреальскому протоколу (1987) выпуск фреонсодержащих ингаляторов должен быть прекращен и полный переход на гидрофторалкан (ГФА) осуществлен к 2010 г.

Ступенчатый подход к медикаментозной терапии бронхиальной астмы

В глобальной стратегии лечения и профилактики БА пересмотра 2002 года предложено использовать ступенчатый подход к медикаментозному лечению БА. Суть этого подхода в том, что больному назначается терапия соответствующая тяжести течения заболевания и в случае достижения положительного эффекта (контроль астмы) можно переводить на ступень вверх при недостаточном эффекте или вниз в последнем случае, если контроль будет достигнут и сохраняться в течение месяца, объем лечения может быть уменьшен таким образом, чтобы пациент получал минимальную терапию, необходимую для оптимального поддержания состояния пациента (Таблица 62).

Для ведения пациентов с обострением БА в стационарах:

Начальная терапия:

- ингаляции β_2 -агониста быстрого действия. Одна доза каждые 20 мин на протяжении 1 часа;
- ингаляции O_2 до достижения $SpO_2 \geq 90\%$ (у детей - 95%);
- при отсутствии немедленного ответа, или если пациент недавно принимал системные ГКС, или если имеется тяжелый приступ – системные ГКС.

При обострении БА не рекомендуется (противопоказано):

- седативные;

- муколитики;
- все виды физиотерапии;
- введение большого количества жидкости;
- антибиотики;
- адреналин только если есть анафилактические реакции (анафилаксия, отек Квинке и др.).

Таблица 62 – Рекомендуемые (GINA, 2006 г.) шаги повышения или снижения объема терапии, контролируемого заболевания

Фармакотерапия	Шаги				
	1	2	3	4	5
Средства купирования	агонисты β_2 -адренорецепторов по потребности				
ЛС базисной контролируемой терапии	нет	Выбрать одно из ЛС: - низкие дозы иГКС или - анти LT	Выбрать одно из ЛС: - низкие дозы иГКС + LABA - средние или высокие дозы иГКС - низкие дозы иГКС + анти LT	Добавить один или более ЛС: - средние или высокие дозы иГКС + LABA - анти LT - теофиллин	Добавить один или более ЛС: - ГКС per os - анти IgE

После начальной терапии: при легких обострениях – ингаляции 2-4 дозы каждые 3-4 ч., а при среднетяжелом течении – 6-10 доз каждые 1-2 ч. Per os ГКС 0,5-1 мг/кг 24 ч при среднетяжелых и тяжелых состояниях, O_2 -терапия, к агонист β_2 -АР + антихолинэргические ЛС. Применение метилксантинов не рекомендуется, если принимаются высокие дозы агонистов β_2 -АР.

При ХОБЛ основными критериями эффективности являются:

- уменьшение симптоматики;
- улучшение качества жизни;
- снижение частоты обострений;
- ОФВ за 1 год снижается не более 40 мл.

Однако главный недостаток лечения ХОБЛ это то, что ЛС не оказывают влияния на основные механизмы развития болезни, то есть не влияют на ее естественное течение. По данным длительных контролируемых исследований ГКС менее эффективны у пациентов ХОБЛ, чем при бронхиальной астме, хотя снижают частоту обострений. В тоже время задержать ухудшения функции легких не удается.

Согласованная программа лечения ХОБЛ стабильного течения (американских авторов)

1. Ступенчатый принцип усиления терапии в зависимости от тяжести заболевания.
2. Обучение пациента поведению, отказ от курения.
3. Ни одно ЛС при ХОБЛ в долгосрочной перспективе не позволяет предупредить снижения функции легких.
4. Бронхолитики – основные ЛС для лечения ХОБЛ. Они принимаются по потребности или на регулярной основе для предупреждения или уменьшения симптомов.
5. Основные ЛС: агонисты β_2 -АР, антихолинэргические ЛС, теофиллин и их комбинации.
6. Плановое лечение агонистами β_2 -АР длительного действия более эффективно и удобно.
7. Присоединение ГКС может применяться для пациентов со значительной клинической симптоматикой, ОФВ менее 50% от должного уровня.
8. Избегать постоянного приема ГКС.

9. Оксигенотерапия до 15 часов в сутки, при нестабильном течении теофиллин в/в, ГКС.

При ХОБЛ и ГКС – LABA улучшают результаты лечения. В то же время при БА у пожилых лиц и ГКС и беродуал улучшают результаты лечения, подавляя адренергические, холинэргические и отечные механизмы бронхоспазма.

Алгоритм ведения пациентов ХОБЛ в зависимости от степени тяжести представлен в Таблице 63.

Таблица 63 – Алгоритм ведения больных ХОБЛ в зависимости от степени тяжести

Стадия (степень тяжести)	Обычный возраст	Характерные симптомы	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , % от должного	Бронхорасширяющие ЛС	Другие виды терапии
0 (повышенный риск)	>20	Нет	Норма	Норма	Нет	Прекращение курения
I (легкая)	>35	Продуктивный кашель	<70	≥80	Бронхолитики короткого действия по потребности (β ₂ -агонисты, ипратропий или их комбинация)	Прекращение курения
II (средняя)	>50	Продуктивный кашель, снижение физической активности с эпизодами одышки при нагрузке, эпизоды острых бронхитов	<70	≥50 и <80	Тиотропий с бронхолитиками короткого действия или без них либо β ₂ -агонисты длительного действия с бронхолитиками короткого действия или без них	Прекращение курения; легочная реабилитация
III (тяжелая)	>60	Продуктивный кашель, при умеренной нагрузке, нечастые обострения	<70	≥30 и <50	Тиотропий + β ₂ -агонисты длительного действия	Прекращение курения; легочная реабилитация; кислородотерапия – при наличии показаний; возможно применение и ГКС
IV (крайне тяжелая)	>75	Продуктивный кашель, одышка при минимальной нагрузке или в покое, частые обострения, отеки ног	<70	<30	Тиотропий + β ₂ -агонисты длительного действия с теофиллином или без них	Прекращение курения; легочная реабилитация; кислородотерапия – при наличии показаний; и ГКС

Примечание: иГКС – ингаляционные ГКС.

Факторы, влияющие на депозицию частиц в дыхательных путях.

Геометрия респираторного тракта. Скорость воздушного потока. Время нахождения аэрозоля в дыхательных путях (задержка дыхания). Размер частиц: частицы со

средним аэродинамическим диаметром >5 мкм оседают преимущественно в ротоглотке, 2-4 мкм - в бронхах, 0,5-3 мкм - в альвеолах.

Бесфреоновые дыхательные аэрозольные ингаляторы (ДАИ).

В настоящее время большинство выпускаемых ДАИ являются бесфреоновыми. Основным пропеллент в бесфреоновых ДАИ - ГФА-134а. Некоторые бесфреоновые ДАИ с БДП (Беклазон Эко и Беклазон Эко Легкое Дыхание) генерируют ультрамелкодисперсный аэрозоль БДП, более эффективно проникающий в бронхи, чем фреонсодержащий аэрозоль БДП. Это надо учитывать при выборе дозы ИГКС.

Достоинства бесфреоновых ДАИ.

Низкая токсичность. Не разрушают озоновый слой атмосферы. Не нужно встряхивать ингалятор перед ингаляцией. Можно использовать даже при низких температурах окружающей среды. Низкая скорость струи аэрозоля. Меньшая депозиция ЛС в ротоглотке.

Отхаркивающие ЛС (ОЛС)

В норме в просвет бронхов поступает секрет вследствие трансудации компонентов плазмы, метаболизма подвижных клеток, вегетирующих микробов, обмена лёгочно-го сурфактанта.

Бронхиальный секрет по физико-химической структуре состоит из 2-х сред:

- Растворимая фаза (содержит электролиты, сывороточные компоненты, локально секретируемые белки, БАВ, ферменты и их ингибиторы).

- Нерастворимая фаза (гель имеет фибриллярную структуру, местно секретируемые гликопротеидные комплексы муцинов).

Мукоцилиарный транспорт - это важнейший механизм, обеспечивающий санацию ДП. Если это не происходит, то возникает кашель как 2-ая ступень очищения от экзо- и эндогенных инородных тел.

Муколитики - секретолитические, муколитические, мукоактивные ЛС.

а) протеолитические - в настоящее время почти не применяются;

б) производные цистеина - ацетилцистеин - разрывает дисульфидные связи между протеиновыми компонентами слизи, снижая вязкость и эластичность бронхиального секрета, снижают синтез гликопротеидов в эпителии бронхов.

в) вазициноиды;

г) карбоцистеины.

Ацетилцистеин (АЦЦ):

- оказывает стимулирующее действие на мукозные клетки, секрет которых обладают способностью лизировать фибрин и кровяные сгустки;

- способен увеличивать синтез глутатиона (важен для детоксикации);

- осуществляет защиту от свободных радикалов, реактивных кислородных метаболитов, ответственных за развитие воспаления в легочной ткани.

Длительное применение АЦЦ нецелесообразно, т.к. он подавляет МЦТ и продукцию секреторного IgA. С другой стороны, муколитический эффект АЦЦ тоже может быть нежелательным, если он чрезмерен, т.к. МЦТ работает при определенной вязкости мокроты. Избыточное разжижение мокроты может вызвать синдром т.н. «затопления легких», требующего отсоса накопившегося секрета.

Профилактика этого: постуральный дренаж, вибромассаж, бронхоскопия. У лиц с бронхообструктивным синдромом в 1/3 случаев отмечается усиление бронхоспазма. Не показан при приступе БА с нормальным отхождением мокроты. Осторожно назначать при ОБ, т.к. АЦЦ способен уменьшать продукцию лизоцима и IgA.

При приеме per os ЛС в печени метаболизируется (гидролизуется) в активный метаболит - цистеин. За счет эффекта «первого прохождения» биодоступность ЛС низкая ($\approx 10\%$). Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч. $T_{50} = 1$ ч. Выводится в основном печенью. Местно применяется только ингаляционно

и интратрахеально. Также используют для профилактики геморрагического цистита при использовании циклофосамида.

АБТ существенно повышает вязкость мокроты (высвобождается ДНК при лизисе микробных тел и лейкоцитов). Поэтому при АБТ следует принимать меры для улучшения реологических свойств мокроты с учетом того, что АЦЦ уменьшает всасывание флактамных антибиотиков, тетрациклинов, макролидов. Время приема АЦЦ и АМЛС довести до 2 часов между ними.

Аэрозоль по 2-3 мл 20% 2-3 раза в сутки. Сильное и быстрое действие. Осторожно у тяжелобольных, так как пациенты не в состоянии активно откашливать мокроту, что может привести к развитию острой ДН. Для профилактики этого требуется активно откашливать мокроту, использовать позиционный дренаж. Внутрь по 200 мг х 3 раза в сутки (АЦЦ 200) или 1 раз в сутки (АЦЦ лонг). Пациентам с бронхиальной астмой и бронхообструктивным синдромом апеталцистеем следует назначать с осторожностью под систематическим контролем бронхиальной проходимости.

Вазининоиды: бромгексин и его 8-ой метаболит амброксол. Последний сильнее.

Кроме отхаркивающего действия данные ЛС:

- тормозят распад и усиливают синтез сурфактанта в альвеолярных пневмоцитах 2-ого типа;

- усиливают МЦТ путём увеличения выработки сурфактанта;

- увеличивают секрецию гликопротеидов, восстанавливают соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты.

Оба ЛС хорошо всасываются из ЖКТ.

Бромгексин принимается по 4-8 мг 3 раза в сутки, амброксол - 15-30 мг 2-3 раза в сутки. Эффект наступает через 30 минут и длится 6-12 часов. ПР возникают редко и носят не выраженный характер. Противопоказания - 1-ый триместр беременности.

На 2006 год об амброкsole накоплены данные:

- разжижает застойную вязкую мокроту, уменьшает количество и вязкость секрета, нормализует соотношение серозного/слизистого компонента мокроты, стимулирует выброс ферментов, расщепляющие SH-группы;

- ускоряет транспорт слизи, благодаря увеличению частоты движений ворсинок реснитчатого эпителия;

- увеличивает проникновение антибиотиков в очаг инфекции легких (в эксперименте. увеличивает содержание АМЛС на 25-27%);

- стимулирует образование эндогенного сурфактанта: повышает синтез и тормозит его расход в альвеолах II порядка - при респираторном дистресс-синдроме;

- предупреждает обострение хронических заболеваний легких;

- оказывает профилактическое действие в отношении развития БЛЗ;

- активирует местный иммунитет: активирует тканевые макрофаги, увеличивает продукцию IgA, подавляет выделение: ИЛ-1, ФНО α , увеличивает макрофагальную активность.

Фармакокинетика: Стах - 2 часа, связь с белками плазмы крови на 80%. Проникает через ГЭБ и плаценту. В печени конъюгируется с образованием неактивных метаболитов. T-50 = 7-12 ч. Осторожно назначать в I триместре беременности.

Эффект ЛС выше, если будет гипергидратация и кинезотерапия.

Побочные реакции: диарея, тошнота, у детей при приеме сиропа (от 8.5 до 44 мг) эти явления наблюдались редко (0,46%).

Агонисты β_2 -АР тоже производят отхаркивающий эффект, так как усиливают МЦТ и уменьшают отёк слизистой оболочки.

ОЛС дают эффект на 2-4 день, лучше в сочетании с бронхолитиками. Иногда в первые дни лечения ОЛС происходит увеличение адгезии и вязкости мокроты, вероятно поступающих из более глубоких зон бронхов. К 4 дню реологические свойства мокроты улучшаются. На 6-8 день происходит стабилизация клинического эффекта. В тяжелых

случаях показано сочетание ацетилизистеина (или протеолитического фермента) и бромгексина. У пациентов с бронхоэктазами в период обострения рекомендуются принимать агонисты β_2 -АР + теофиллин лучше в сочетании с амброксолом. При ХОБЛ агонисты β_2 -АР не эффективны. Показано сочетание ГКС, ОЛС первой группы и амброксола.

ЛС группы карбоцистеина активирует фермент бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, под влиянием которого замедляется продукция кислых муцинов. В результате нормализуется эластичность и регенерация слизистой оболочки, происходит восстановление её структуры, уменьшение количества бокаловидных клеток, уменьшение вырабатываемой слизи, восстанавливается секреция IgA и число SH-групп (специфическая защита), улучшается МЦК, т.е. в отличие от других ОЛС карбоцистеин обладает дополнительным мукорегуляторным эффектом. Карбоцистеин активен только при приеме per os.

Карбоцистеин показан в первую очередь в острую стадию острого воспалительного процесса в дыхательной системе, а также при хроническом процессе, сопровождающимся повышенной продукцией слизи. Показаны карбоцистеины (флуифорд, карбоцистеин лизиновая соль) у лиц с отитом, у детей первого года жизни с «влажным» бронхитом, с нарушением кашлевого рефлекса, при застойном бронхите и т.д.

Побочные реакции наблюдаются редко: диспепсия, аллергические реакции, нельзя принимать с противокашлевыми средствами. Принимается карбоцистеин per os по 750 мг х 3 раза в день в течение 8-10 дней, при ХОБЛ можно до 6 мес. по 2 раза в сутки. ЛС потенцирует эффекты агонистов β_2 -АР, антимикробных ЛС, ксантинов, ГКС.

Доказательная база применения ОЛС. Муколитические свойства ОЛС при ХОБЛ способны уменьшать адгезию и активировать МЦТ у пациентов с дискринией и гиперсекрецией мокроты. При обструкции бронхов, обусловленной бронхоспазмом или необратимыми явлениями муколитики не находят точки приложения. При анализе 15 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по применению per os муколитиков в течение 2 месяцев выявлено незначительное снижение среднего числа дней нетрудоспособности и количества обострений после лечения. Это не позволило включать ОЛС в число базисных ЛС терапии пациентов ХОБЛ (уровень доказательности D). В программе JOLD обсуждался антиоксидантный эффект производных N-ацетилцистеина (АЦЦ). Они снижают частоту обострения заболевания (уровень доказательности B). При БА не рекомендуется ЛС, угнетающие кашель. Большинство тяжелых случаев астмы, не отвечающих на бронхолитики, связано с обтурацией бронхов слизистыми пробками (доказано при аутопсии). Стабильный эффект ОЛС отмечается на 2-4 день. При ХОБЛ после первого дня приема ОЛС может быть увеличение адгезии и вязкости мокроты. Это, по-видимому, обусловлено отделением накопившейся в бронхах мокроты (содержит много детрита, белка, воспалительных элементов и т.д.). В последующие дни реологические свойства мокроты улучшаются (обычно на 6-8 сутки).

Противокашлевые ЛС показаны, когда имеется частый и длительный кашель, который ухудшает состояние пациента, нарушает спокойствие окружающих. ОЛС сочетают с противокашлевыми ЛС:

- наркотические ЛС центрального действия (кодеин, этилморфин, морфин) подавляют кашлевый центр в продолговатом мозге, угнетают дыхательный центр, может быть зависимость;
- ненаркотические ЛС центрального действия (глюцин) подавляют кашель, снижает АД, обладают спазмолитическим эффектом, не вызывают зависимости, не угнетают ДЦ;
- ЛС периферического действия (преноксидазин) оказывают анестезирующее действие на слизистую оболочку бронхов и незначительно расширяют бронхи, обладают ПВС эффектом. Ненаркотические ПКЛС назначают до еды 1-3 раза внутрь при сильном непродуктивном кашле.

Тестовое задание к главе 9

- Показания для назначения стабилизаторов мембран тучной клетки (кромогликат натрия, недокромил натрия). Выделите ошибочное показание:
 - при легкой персистирующей БА
 - для профилактики бронхоспазма при физической нагрузке, при вдыхании холодного воздуха
 - при возможном контакте с аллергеном
 - при тяжелом течении БА
- Выделите последствия интенсивной β_2 адреностимуляции α БА и её профилактика:
 - десенситизация
 - интернирование β_2 рецепторов
 - блокада синтеза новых β_2 AP
 - прием ГКС
 - все верно
- Распределите бронхораспирающий эффект агонистов β_2 -AP по убывающей:
 - сальбутамол, б) изопреналин, в) формотерол, г) сальметерол
- Преимущества формотерола перед сальметеролом:
 - выше в 10 раз активность
 - быстрее наступает эффект
 - меньше снижает чувствительность β_2 -AP
 - более безопасен
 - все верно
- Из имеющихся четырёх комбинированных ЛС, состоящих из ГКС (а - будесонид, б - беклометазон, в - флутиказон) и α БА (г - сальметерол, д - формотерол) составьте комбинации: серетида, симбикорта, флутиформа, форст.
- Использование в качестве пропеллента фреона в ДАИ в отличие от гидрофторалкана:
 - наличие хлорфторуглерода (фреона) разрушает озоновый слой
 - высокая начальная скорость струи аэрозоля создаёт условия рефлекторной остановки дыхания
 - приводит к парадоксальному бронхоспазму
 - все верно
- Преимущества ингаляционного способа доставки ЛС в легкие. Выделите недостаток:
 - высокая концентрация лекарства в легких
 - отсутствие биотрансформации лекарства до действия на β_2 -AP
 - уменьшение системного действия
 - технологические сложности
- Преимущества титотропия бромида перед ипратропия бромидом. Что неверно?
 - меньшая блокада M_2 подтипа холинорецепторов из-за сокращения T_{50}
 - длительность действия до 48 ч
 - более селективен в отношении M_1 и M_3
 - купирует приступ БА
- Значение спейсера при его использовании с ингалятором:
 - увеличивает доставку ингалята в легкие
 - уменьшает системные ПР
 - удобство применения
 - все верно
- Доказательная дозировка ГКС при БА. Выделите неправильный ответ:
 - лицам с недостаточным контролем БА удвоение дозы иГКС
 - Необходимо увеличение дозы в 4 раза
 - увеличение дозы иГКС в 4 раза сопоставимо по эффекту с коротким курсом сГКС у лиц с неконтролируемым течением астмы
 - внутри, 40 мг преднизолона (32 мг утром и 8 мг днем)

Глава 10

Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии

При патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки применяют следующие лекарственные средства (ЛС):

- антациды;
- антисекреторные ЛС (блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторы протонной помпы);
- прокинетики;
- антихеликобактерные ЛС;
- гастропротекторы.

Антациды.

Данные ЛС уменьшают кислотность желудка путем химической реакции нейтрализации или буферного действия на кислоту в желудке, но не влияют непосредственно на продукцию соляной кислоты. ЛС повышают pH и снижают симптомы, связанные с гиперхлоргидрией (изжога, боли). Антациды снижают концентрацию HCl в просвете пищевода. Антациды с алюминием и магнием обладают цитопротективным действием.

Показания:

В настоящее время антациды используются для экстренного, быстрого купирования боли в эпигастрии, изжоги, кислой отрыжки.

Назначаются в дополнение к антисекреторным ЛС и лишь при диетических погрешностях самостоятельно по 30-60 мл, а с нормальной кислотностью только 50% указанной дозы.

Клинико-фармакологические требования к антацидным ЛС:

- быстрое развитие эффекта (купирование боли, изжоги, дискомфорта в области желудка, прекращение поступления HCl в двенадцатиперстную кишку);
- большая буферная емкость;
- способность поддерживать pH желудочного содержимого на значениях 4,0-5,0, что не нарушает процессов пищеварения и обеззараживания, а также сохраняет стимулирующее влияние на секрецию бикарбонатов поджелудочной железой;
- безопасность;
- экономичность;
- хорошие органолептические свойства.

Эффект антацидов оценивают по количеству миллиэквивалентов HCl, нейтрализуемых «стандартной» дозой ЛС. Обычно это 1 грамм твердой или 5 мл жидкой лекарственной формы, способной поддерживать содержимое желудка при pH 3,5-5,0 в течение 15-30 мин.

Сами по себе высокие цифры HCl не являются показанием к назначению антацидных лекарственных средств.

Различают:

- системные (всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (магния карбонат, натрия гидрокарбонат, натрия цитрат). Эти средства вступают в химическую реакцию и нейтрализуют HCl, действуют непродолжительное время. При всасывании изменяют кислотно-щелочное равновесие за счет увеличения щелочных резервов плазмы крови. Системные антациды являются анионами. В этом случае происходит полная нейтрализация желудочного сока с возможным развитием «кислотного рикошета».

- несистемные (не всасываются в ЖКТ) антацидные ЛС (кальция карбонат, алюминия фосфат, алюминия гидроксид, магния гидроксид, магния оксид, магния карбонат). Эффекты их наступают медленнее, чем первой группы, но продолжают дольше от 40 мин до 3-4 ч. При выраженной изжоге, боли в эпигастрии ЛС назначают не менее

6 раз в сутки через 1-1,5 ч после еды или перед появлением «голодных» болей. Несистемные антациды не вызывают изменений КЩР. Алюминий (Al) и магний (Mg) содержащие антацидные ЛС являются катионами. В этом случае pH желудочного содержимого не повышается выше нейтрального значения, отсутствует реакция «кислотного рикошета». Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС представлено в Таблице 64.

Таблица 64 – Действие Al и Mg содержащих антацидных ЛС

Алюминий (Al)-содержащие	Магний (Mg)-содержащие
Антилепгическая способность	
Вязущие свойства, образуют защитное покрытие	
Усиливают синтез PGE₂	Усиливают слизеобразование
Адсорбируют желчные кислоты, пепсин, лизолецитин, токсины, газы, бактерии	Предупреждают высвобождение пепсина
Ослабляют моторику	Усиливают моторику
Повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера	Усиливают резистентность слизистой оболочки желудка

Побочные реакции:

- Натрийсодержащие ЛС у пациентов склонных к сердечной или почечной недостаточности могут вызывать отеки.
- Избыток ЛС магния может вызвать понос.
- Кремний в составе трисиликата магния может экскретироваться с мочой (возможный риск камнеобразования).
- Алюминийсодержащие антациды образуют в тонкой кишке нерастворимый фосфат алюминия, что приводит к нарушению абсорбции фосфатов (недомогание, мышечная слабость, остеомалация, остеопороз) при длительном приеме и в высоких дозах.
- Незначительное количество Al попадает в кровь (поражение костной ткани и мозга, нефропатия).

- ЛС алюминия и кальция способствуют задержке стула.

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек;
- беременность, грудное вскармливание;
- повышенная чувствительность к лекарственному средству;
- болезнь Альцгеймера.

Блокаторы H₂ рецепторов гистамина (БН₂Р).

Общим в механизме действия этих ЛС является конкурентное ингибирование действия гистамина на H₂-рецепторы мембраны париетальной клетки. Это специфические антагонисты H₂-рецепторов гистамина. Результаты блокады: подавление продукции соляной кислоты в базальную, стимулированную и ночную фазу секреции.

Нобелевские премии:

1936 г. – за идентификацию гистамина (1913г.), Henry Dale.

1988 г. – за идентификацию H₂-рецепторов и разработку ЛС, их блокирующих (1972 г.), James Black.

Общий принцип химического строения блокаторов H₂-рецепторов гистамина одинаков, но конкретные соединения отличаются от гистамина «утяжеленной» ароматической частью или изменением алифатических радикалов.

В настоящее время известно семь представителей этой группы: циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, роксатидин, лафутидин (проходит клинические испытания), ниперотидин (проходит клинические испытания). В Европе и Республике Беларусь применяются первые три представителя (Таблица 65).

Таблица 65 – Основные фармакокинетические параметры блокаторов H_2 -рецепторов гистамина

Характеристики	Циметидин	Ранитидин	Фамотидин
Блокада H_1 - и H_2 -рецепторов	H_2 и H_1	H_2	H_2
Степень ингибирования продукции HCl (по отношению к циметидину)	1	4-10	40
Липофильность	+	-	-
Метаболизм через систему цитохром P-450	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6, CYP3A4	нет
Синдром отмены	возможно	возможно	нет
Частота побочных реакций	3,2%	2,7%	0,8-1,3%

Чаще всего применяют селективные H_2 Р: ранитидин и фамотидин. Из двух последних преимущество имеет фамотидин. В отличие от циметидина и ранитидина фамотидин не влияет на процессы микросомального окисления в печени, у него отсутствует синдром отмены, отмечена низкая частота побочных реакций (см. Таблицу 65). Оригинальное ЛС фамотидина – пепсид (в РФ не зарегистрирован), высококачественный дженерик – квамател.

Курсовое применение H_2 Р увеличивает синтез PgE_2 в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), снижает синтез пепсина на 30-90%.

Показания:

- краткосрочное лечение (1,5-2 недели) кислотоассоциированных заболеваний;
- ГЭРБ;
- язва желудка и ДПК;
- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона);
- функциональная диспепсия;
- дополнение к терапии ИПП для ликвидации кислотного ночного «прорыва» (прием на ночь).

Через 1,5-2 недели приема H_2 Р развивается резистентность H_2 -рецепторов к лекарственному средству и появляется рефрактерность к антисекреторной терапии.

Ранитидин назначают по 300 мг/сутки в 1-2 приема (при однократном приеме лучше вечером) или в/в по 50 мг струйно каждые 6-8 ч. Фамотидин внутрь по 40 мг/сутки или в/в струйно (не менее 2-х недель) или капельно в течение 15-20 мин по 20 мг каждые 2 ч.

H_2 Р купируют боль в течение 1-10 суток, эндоскопически язва заживает за 4 недели у 60-80%, за 6 недель – 80-92%. Этому мешает курение, прием НПВС.

Побочные реакции:

- головная боль, чувство усталости, сонливость, тревога;
- тошнота, рвота, боль в животе, метеоризм, нарушение акта дефекации;
- аллергические реакции;
- поражения ЦНС: спутанность сознания, обратимые нарушения остроты зрения, головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия (в большей степени характерно для циметидина);
- блокада рецепторов эндогенного тестостерона приводит к преходящему расстройству в половой сфере (импотенция, гинекомастия). В большей степени характерно для циметидина и ранитидина, в меньшей – для фамотидина;
- гепатотоксичность (гепатит) и бронхоспазм (действие на H_1 -рецепторы) больше характерно для циметидина.

Противопоказания:

- беременность;

- лактация;
- детский возраст (до 14 лет);
- выраженные нарушения функции печени и почек;
- нарушение сердечного ритма.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП).

По эффективности и переносимости H_2P существенно уступают ИПП. По этой причине применение ИПП в последние годы резко увеличилось.

Первый опытный образец ингибитора протонной помпы (ИПП) синтезирован в 1974 году, а уже в 1975 г. появился первый промышленный образец - тимопразол.

Ингибиторы протонной помпы (H^+/K^+ -АТФазы) – производные бензимидазола, липофильные слабые основания, плохо растворимые в воде. В щелочной нейтральной среде ИПП фармакологически неактивны (пролекарства).

К кислой среде ИПП неустойчивы, поэтому выпускаются в виде:

- кишечнорастворимых таблеток (пантопразол, рабепразол);
- таблеток, содержащих кишечнорастворимые микросферы - "multiple unit pellet system" (MUPS; омепразол);
- желатиновых капсул с кишечнорастворимыми микросферами (MUPS, лансопразол, декслансопразол (DDR-форма), эзомепразол).

Омепразол, пантопразол, эзомепразол также выпускаются в ампулах для в/в инъекций.

ИПП всасываются в тонкой кишке, проникают из плазмы крови в кислую среду секреторного канальца париетальной клетки, где активируются (становятся ЛС – тетрациклическим сульфенамидом) и необратимо связывают молекулы цистенна H^+/K^+ -АТФазы. Две молекулы ИПП блокируют одну молекулу H^+/K^+ -АТФазы.

Все ИПП делятся на две большие группы:

1. Производные бензимидазола – рацематы (смесь R- и S- изомеров в пропорции 1:1).
2. Производные бензимидазола – моноизомеры или энантиомеры (S-изомер или R-изомера).

К первой группе рацематов относятся: омепразол (выход на рынок в 1988 г.), лансопразол (1991 г.), пантопразол (1994 г.), рабепразол (1998 г.), тенатопразол (проходит клинические испытания), иллапразол (проходит клинические испытания).

Ко второй группе энантиомеров относятся: эзомепразол (S-омепразол; 2001 г.), декслансопразол (R-лансопразол; 2009 г.), S-рабепразол (проходит клинические испытания), S-тенатопразол (проходит клинические испытания). За создание технологии выделения оптического S-изомера омепразола разработчикам (Р. Нойори, В. Ноулз, К. Шарплесс) была присуждена Нобелевская премия в 2001 году.

Различия в изомерах объясняются преимуществами по фармакокинетике и выраженностью эффекта (Таблица 66).

Таблица 66 – Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта изомеров ИПП

Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер омепразола	R-изомер омепразола
Человек	+	-
Крыса	-	+
Собака	+	+
Организм	Преимущество по фармакокинетике и выраженности эффекта	
	S-изомер лансопразола	R-изомер лансопразола
Человек	+(20%)	+(80%)

Для ИПП характерна функциональная кумуляция – накопление антисекреторного эффекта. После приема внутрь ИПП антисекреторный эффект достигает максимума к 4-7 дню приема. Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС происходит к 3-4 дню. У всех ИПП среднесуточное значение pH при приеме ЛС 1 раз в сутки в обычной дозировке достоверно не отличается (Таблица 67).

Таблица 67 – Некоторые фармакодинамические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопризол	Пантопризол	Рабепризол	Эзомепризол
Максимальное подавление желудочной секреции (день приема)	5-7	5-7	5-7	4-7	4-5
Полное восстановление продукции кислоты после прекращения приема ЛС (дни)	3-4	4	4	2-3	3-4
Среднесуточное значение pH (прием ЛС 1 раз в сутки)	3,6	4,6	3,75	4,4	3,6

Таким образом, все ИПП имеют сходные фармакодинамические характеристики. Вместе с тем, среди ИПП имеются определенные фармакокинетические различия (Таблица 68).

Таблица 68 – Основные фармакокинетические характеристики ИПП

Характеристики	Омепразол	Лансопризол	Пантопризол	Рабепризол	Эзомепризол
Биодоступность (однократный/повторный прием)	35-40% 65%	80-91% 80-91%	77% 77%	52% 52%	50-64% 89%
Связь с белками	95%	97,7-99,4%	98%	97%	97%
$T_{1/2}$ (часы)	0,5-1,2	1,3-1,7	0,9-1,9	0,7-1,5	1,0-1,5
T_{max} (часы)	0,5-3,5	1,5-2,2	2,0-4,0	2,0-5,0	0,5-3,5
Метаболизм через систему Цитохрома Р-450	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6	CYP2C19 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8 CYP1A2
Выведение	Почки 77-82% ЖКТ 18-23%	Почки 14-23% ЖКТ 77-86%	Почки 71-82% ЖКТ 18-29%	Почки 90% ЖКТ 10%	Почки 80% ЖКТ 20%
Частота побочных реакций	3-3,4%	1,8-4,1%	1,1-7%	1-5%	2-3,5%

Как видно из Таблицы 68 преимущества по фармакокинетике имеют лансопризол и пантопризол. В отличие от остальных ИПП лансопризол обладает высокой биодоступностью, как при однократном, так и при повторном приеме, выводится преимущественно через ЖКТ. Лансопризол и пантопризол метаболизируются в печени с участием всего двух ферментов системы Цитохром Р-450.

В Республике Беларусь зарегистрировано три оригинальных ЛС: париет (рабепризол), нексиум (эзомепризол), контролок (пантопризол). На рынке РБ имеется линейка высококачественных дженериков: ультоп (омепразол), ланзоптол (лансопризол), нольпаза (пантопризол).

Режим дозирования: омепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь (при однократном приеме лучше утром) или 40-80 мг/сутки в/в, лансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, пантопразол 40-80 мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, рабепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь, эзомепразол 20-40 мг/сутки в 1-2 приема внутрь или 40-80 мг/сутки в/в, декслансопразол 30-60 мг/сутки в 1-2 приема внутрь.

Показания к назначению ИПП:

- ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, эрозивно-язвенный эзофагит),
- язва желудка и ДПК,
- симптоматические язвы (синдром Золлингера-Эллисона и др.),
- функциональная диспепсия,
- инфекция *Helicobacter pylori* (все ингибиторы протонной помпы входят в схемы эрадикационной антихеликобактерной терапии).

На сегодняшний день ИПП остаются единственным классом антисекреторных лекарственных средств, способных удерживать pH 4 и выше в желудке в течение 18 часов на протяжении суток используя различные дозы ЛС.

Существует мнемоническое правило «3, 4, 5, 6», которое применяется для запоминания значения pH в желудке, которую необходимо поддерживать в течение 18 часов на протяжении суток для лечения гастродуоденальной патологии используя различные дозы ИПП: pH > 3 (0,5-1 разовая доза ИПП в сутки) необходима для заживления язвы желудка и ДПК, поддерживающей терапии ГЭРБ, лечения функциональной диспепсии; pH > 4 (1-2 разовых дозы ИПП в сутки) – для заживления рефлюкс-эзофагита (эрозии и язвы пищевода), лечения НПВС-ассоциированной гастропатии (эрозии и язвы желудка и ДПК); pH > 5; (2-4 разовых дозы ИПП в сутки) – для эрадикации инфекции *H.pylori* с использованием антимикробных ЛС; pH > 6 (4 разовых дозы ИПП в сутки) для остановки гастродуоденального кровотечения (язва желудка и ДПК).

Побочные реакции:

Риск легких побочных реакций ИПП низкий - 1-3%. Частота отмены ИПП в клинических испытаниях 1-2%. Нет достоверных различий между различными ЛС ИПП по частоте встречаемости НПР.

Симптоматические побочные реакции:

Риск очень низкий (в ряде исследований сравним с плацебо)

- Головная боль - 1,3-2,4%;
- Диарея - 1,9-4,1%;
- Тошнота - 0,2-2,6%;
- Сыпь - 1,1%;
- Зуд - 0,5%.

Серьезные побочные реакции:

Риск карциномов желудка низкий вплоть до его отсутствия. После 20 лет использования ИПП миллионами пациентов во всем мире карциномы желудка, ассоциированные с приемом ИПП, не были документированы. Риск развития рака желудка крайне низкий. Максимальная частота рака желудка у инфицированных *H. pylori* лиц, ассоциированных с приемом ИПП: 1 случай на 10000 потребителей ИПП – это невозможно отделить от «натуральных случаев» *H. pylori* – ассоциированного рака желудка.

При длительном применении ИПП:

Повышенная колонизация аэробной микрофлорой слизистой оболочки желудка. Повышенная колонизация желудка у потребителей ИПП может ассоциироваться с легкой микроаспирацией и колонизацией легких. Возрастает риск развития внегоспитальной пневмонии (при длительном приеме ИПП - ОР 1,89-4,47; без приема ИПП - ОР 0,6; прием ИПП в прошлом – ОР 1,89).

Противопоказания:

- Гиперчувствительность
- Беременность, кормление грудью

- Детский возраст (до 14 лет).

Прокинетики – лекарственные средства, нормализующие (усиливающие) моторику желудка и двенадцатиперстной кишки.

Прокинетики делятся на две группы:

1. Антагонисты (блокаторы) D_2 -рецепторов допамина (метоклопрамид, домперидон, итоприд – дополнительно инактивирует фермент ацетилхолинэстеразу).

2. Агонисты (активаторы) $5-HT_4$ -рецепторов серотонина (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд).

Механизм действия.

Блокада допаминовых D_2 -рецепторов и активация серотониновых $5-HT_4$ -рецепторов приводит к высвобождению ацетилхолина из окончаний холинергических двигательных нейронов нервных сплетений, расположенных в стенке желудка и ДПК. Ацетилхолин возбуждает M_3 -холинергические рецепторы, расположенные на мышечных клетках желудка и ДПК. Это приводит к усилению моторики желудка и ДПК. Инактивация ацетилхолинэстеразы (итоприд) препятствует распаду ацетилхолина.

Различия и сходство между прокинетиками и противорвотными ЛС.

Противорвотные ЛС блокируют $5-HT_3$ -рецепторы (ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон) и $5-HT_4$ -рецепторы (алосетрон) серотонина. Они не являются активаторами данного типа рецепторов.

ЛС взаимодействующие с $5-HT_3$ рецепторами повышают давление в нижнем пищеводном сфинктере, ускоряют эвакуацию из желудка. В толстой кишке увеличивают продолжительность орально-цекального и толстокишечного транзита, уменьшает тонический компонент гастроколитического ответа на еду и нормализует тонус толстой кишки. Эффективны при лечении пациентов с синдромом раздраженной кишки с преобладанием поносов (ондансетрон).

Прокинетики (метоклопрамид, цизаприд, мозаприд) активируют $5-HT_4$ -рецепторы серотонина. Следует отметить, что метоклопрамид, цизаприд и мозаприд являются одновременно антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов серотонина, т.е. обладают противорвотным эффектом. Основные различия между прокинетиками представлены в Таблице 69.

Показания к применению.

Прокинетики применяются для симптоматического лечения диспепсии различного генеза (органической, функциональной, билиарной). В частности для купирования отрыжки, тошноты, рвоты, икоты, тяжести, переполнения, вздутия в эпигастрии, раннего насыщения, анорексии, а также изжоги.

Таблица 69 – Основные различия прокинетиков

Характеристики	Метоклопрамид	Домперидон	Цизаприд	Мозаприд	Итоприд
Блокада D_2 -рецепторов	+	+	-	-	+
Активация $5-HT_4$ -рецепторов	+	-	+	+	-
Блокада $5-HT_3$ -рецепторов	+	-	+	+	-
Проникает через ГЭБ	++	+/-	+	+	+/-
Побочные эффекты (аритмии)	-	-	++	+	-
Печеночный метаболизм	не основной	не основной	P-450: CYP3A4	P-450: CYP3A4	Флавиновая монооксигеназа

Как видно из Таблицы 69 преимущества по фармакокинетике имеет домперидон. В отличие от остальных прокинетиков домперидон практически не проникает через ГЭБ,

метаболизируется преимущественно минуя печень. В Республике Беларусь зарегистрировано одно оригинальное ЛС: мотилиум (домперидон).

Режим дозирования:

- метоклопрамид 10 мг 3 раза в сутки, за 30 минут до еды.
- домперидон 10 мг (20 мг) 3-4 раза в сутки, за 15-30 минут до еды и на ночь.
- итоприд 50 мг 3 раза в сутки до еды.
- мотилак 2,5 мг (5 мг) 3 раза в сутки независимо от еды.
- цизаприд 5-10 мг (20 мг) 3-4 раза в сутки, за 15-30 минут до еды и на ночь.

Побочное действие:

- диарея, запор, тошнота, боль в животе,
- головная боль,
- зуд, кожная сыпь.
- гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов (цизаприд, мотилак, итоприд).
- галакторея, гинекомастия (метоклопрамид, в меньшей степени домперидон).
- усталость, сонливость, депрессия, сухость во рту, возбуждение, раздражительность, тремор (метоклопрамид, цизаприд, мотилак).
- нарушение сердечного ритма (цизаприд, мотилак).

Противопоказания:

- гиперчувствительность
- беременность, кормление грудью,
- детский возраст (домперидон – ранний детский возраст с массой тела до 35 кг),
- желудочно-кишечное кровотечение или перфорация,
- механическая кишечная непроходимость.

Взаимодействие.

М-холиноблокаторы ослабляют эффекты прокинетиков, м-холиномиметики (пилокарпин) усиливают эти эффекты. Отмечается повышение концентрации в плазме крови совместно применяемых ЛС-субстратов изоферментов цитохрома Р-450 (СYP3A4): кетоназол, эритромицин, флуконазол (цизаприд, мотилак).

Мотилак и рензаприд не подтвердили в клинических исследованиях своей эффективности, в связи с чем, фирма производитель рензаприда отказалась от его дальнейшей разработки.

Цизаприд из-за серьезных побочных эффектов (опасные желудочковые аритмии) был изъят в 2000 году из обращения в подавляющем большинстве стран.

Американский колледж гастроэнтерологов в 2009 году вынужден констатировать, что в арсенале врачей в настоящее время нет эффективных и безопасных агонистов 5-HT₄-рецепторов.

Гастропротекторы повышают резистентность слизистой оболочки желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов путем активации естественной защиты или искусственно созданных барьеров:

- увеличивают устойчивость клеток желудка и ДПК к воздействию агрессивных факторов;
- увеличивают секрецию слизи и её устойчивость к кислотно-пептической агрессии;
- усиливают синтез бикарбонатов клетками слизистой оболочки желудка и ДПК;
- повышают устойчивость капилляров к неблагоприятному воздействию и нормализуют микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка и ДПК;
- стимулируют регенерацию слизистой оболочки;
- осуществляют механическую защиту дефектов слизистой оболочки.

Группы цитопротекторов:

- пленкообразующие ЛС коллоидного висмута (Де-нол), сукральфат
- абсорбирующие и обволакивающие ЛС – сималдрат

- цитопротективные ЛС – мизопростол
- стимуляторы регенерации слизистой оболочки – метилурацил, пентоксил, калия оротат, биостимуляторы и т.д.

- ЛС синтеза слизи – ЛС корня солодки, сок капусты белокачанной.

Де-нол.

ЛС, содержащие висмут после непродолжительного к ним охлаждения вновь привлекли внимание ученых, т.к. они обладают не только гастроцитопротективным эффектом, но и антибактериальной активностью против *H. pylori* (Нр). В связи с учетом изменения частоты и спектра антибиотикорезистентности (АР) пересмотрена роль висмута трикалия дицитрата (Де-нола) у Нр-инфицированных пациентов.

Установлено, что максимальная концентрация висмута в плазме крови была ниже минимального токсического уровня. Минимальная концентрация коллоидного субцитрата висмута обеспечивает подавление роста 90% штаммов Нр (МПК90) составляет 4 нг/мл. Его содержание в слизистой оболочке желудка после приема внутрь значительно превышает этот уровень. ЛС висмута (Де-нол) синергично действует на Нр с β-лактамами антибиотиками и позволяет преодолеть развитие устойчивости к АМЛС., а также возможно и к нитроимидазолам. Штаммов Нр, устойчивых к Де-Нолу, не обнаружено.

Механизмы действия Де-нола на Нр сложные. Висмут образует комплексы со стенкой бактерии и периплазматической мембраной, в результате чего клетка разрушается. Кроме того, висмут ингибирует различные ферменты, продуцируемые Нр (уреазы, каталаза, липаза), а также АПФ. Соли висмута подавляют адгезию микроорганизмов на эпителиальных клетках. Поскольку монотерапия висмутом не позволяет добиться эрадикации Нр (уровень эрадикации низкий), он принимается в составе комбинированной анти-Нр терапии (4-х компонентная схема).

Кроме антихеликобактерной активности, висмут подавляет и другие патогенные энробактерии, а также даёт целый ряд цитопротективных эффектов:

- образует защитную пленку на слизистой оболочке желудка (препятствует обратной диффузии ионов водорода), в т.ч. на поверхности эрозий и язв, способствуя их заживлению, рубцеванию, защищает от влияния соляной кислоты и пепсина;

- связывает желчные кислоты;
- снижает секрецию и активность пепсина;
- улучшает ультраструктуру слизистой оболочки желудка;
- усиливает секрецию Рг и бикарбонатов (главное в цитопротекции);
- связывает эпидермальный фактор роста.

Показания к назначению:

- язва желудка и ДПК (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр);
- радиационный колит;
- воспалительные заболевания кишечника (НЯК, болезнь Крона).

При концентрации в крови равной 100 мкг/л, может развиваться висмутовая энцефалопатия (болезнь Альцгеймера).

Де-нол назначается внутрь по 120 мг 3 раза в сутки за 30 мин до еды и на ночь (в качестве компонента эрадикационной терапии Нр) или по 240 мг 2 раза в сутки за 1 ч до еды и через 2 ч после последнего приема пищи вечером.

Побочные реакции: тошнота, рвота, частый стул, кожная сыпь, зуд, временное потемнение языка и фекалий. При длительном приеме или в больших дозах возможно токсическое поражение ЦНС с развитием обратимой энцефалопатии.

Противопоказания:

- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Сукральфат - комплексный сульфатированный дисахарид, содержащий алюминий. Биодоступность низкая (~2%). В кислой среде желудка сукральфат полимеризует-

ся, при его реакции с кислотой расходуется гидроксид алюминия. Образовавшийся полианион образует прочные связи с положительно заряженными радикалами белков слизистой оболочки желудка и ДПК, особенно в области эрозий и язв, причем концентрация ЛС в 5-7 раз больше чем в непораженных участках. В желудке пленка сохраняется до 8 ч, в ДПК – до 4 ч.

Показания:

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки (профилактика и лечение), повреждение слизистой оболочки ЖКТ, обусловленное стрессом или приемом НПВС (профилактика и лечение), гиперацидные состояния, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперфосфатемия у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

Противопоказания:

Гиперчувствительность, дисфагия или непроходимость ЖКТ, кровотечения из ЖКТ, почечная недостаточность, беременность, детский возраст (до 4 лет).

Побочные действия:

Диспепсия, запор или диарея, боли (в животе, спине, головная), головокружение, сонливость, сухость в ротовой полости, тошнота, кожная сыпь и зуд, крапивница.

Нифедипин назначают для снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера при ахалазии кардии и сфинктера Одди. Дают по 10 мг под язык.

Изосорбида динитрат - показания те же плюс портальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия.

ГЭРБ

ГЭРБ без эзофагита: назначают домперидон 30 мг/сутки или метоклопрамид по 30 мг/сутки и/или БНЗР (ранитидин 150-300 мг/сутки, фамотидин 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день) и/или ИПП (омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки 1-2 раза в день). Используется «терапия по требованию».

ГЭРБ с неэрозивным эзофагитом: ранитидин 300-600 мг/сутки или фамотидин – 40-80 мг/сутки или домперидон 30 мг/сутки в течение 6 недель. При неэффективности: ИПП – омепразол (или другие ИПП) 20-40 мг/сутки также 6 недель. После улучшения назначается домперидон или метоклопрамид одну-две недели с переходом на «терапию по требованию».

ГЭРБ с эрозивным эзофагитом:

- поэтапная ступенчатая терапия: ИПП (например, омепразол 40 мг/сутки)

- дополнительно домперидон по 30-80 мг/сутки 4-5 недель. Нр не способствует развитию язв и эрозий в пищеводе.

Используется «непрерывная» антисекреторная терапия.

Язва желудка и ДПК.

Эрадикационная терапия может проводиться в ремиссию и при обострении заболевания. Такая терапия может проводиться амбулаторно и в стационаре, т.к. результаты одинаковы. Результаты зависят от того какая терапия проводится (главный фактор) и как она проводится. Клинико-фармакологические требования к антихеликобактерной терапии:

- эрадикация Нр не менее 80%;
- хорошая переносимость;
- экономически оправданная;
- удобная в использовании.

Эволюция схем антихеликобактерной терапии:

Международное Маастрихтское соглашение I (1996 г.)

тройная терапия, длительность 7 дней

Международное Маастрихтское соглашение II (2000 г.)

тройная терапия 1-й линии, длительность 7 дней

квартотерапия 2-й линии, длительность 10 дней

Международное Маастрихтское соглашение III (2005 г.)

терапия первого выбора, длительность 7 или 14 дней
терапия второго выбора, длительность 10 или 14 дней
терапия третьего выбора

Последовательная эрадикационная терапия (2007 г.)

ИПП + 1 антибиотик 5 дней, затем

ИПП + 2 антибиотика 5 дней

В настоящее время используются схемы антигеликобактерной терапии первого, второго и третьего выбора.

Схема антигеликобактерной терапии первого выбора (3-х компонентная):

- омепразол по 20 мг x 2 р/сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- кларитромицин 0,5 x 2 р/сутки
- амоксициллин 1,0 x 2 р/сутки

Длительность терапии 7-14 дней. Вместо амоксициллина можно использовать метронидазол 0,4-0,5 2 раза в сутки, если резистентность к метронидазолу ниже 40% в популяции. Например, в РФ резистентность к метронидазолу > 50%. Первичная устойчивость бактерии к кларитромицину составляет 5-10%. Устойчивость *H. pylori* к амоксициллину - крайне редкое явление. 14-дневная продолжительность лечения на 12% более эффективна, чем 7-дневная. Необходимо использовать брэнды или высококачественные дженерики.

Для лучшего запоминания 3-х компонентной схемы можно использовать:

Мнемоническое правило «1, 2, 3»: схема антигеликобактерной терапии первого выбора - длительность 1 неделя, кратность приема 2 раза в день, 3 лекарственных средства (один ингибитор протонной помпы и два антибиотика).

Мнемоническое правило «ОКА12»: схема антигеликобактерной терапии первого выбора – Омепразол, Кларитромицин 1 г/сутки, Амоксициллин 2 г/сутки, длительность приема 1-2 недели, кратность приема 2 раза в день.

Схема антигеликобактерной терапии второго выбора (4-х компонентная):

Терапия второго выбора (4-х компонентная) используется при неэффективности схемы первого выбора.

- омепразол 20 мг x 2 р/сутки (или другой ИПП в двойной дозе)
- висмут трикалия дицитрат (Де-нол) 120 мг x 4 р/сутки
- метронидазол 0,5 x 3 р/сутки
- тетрациклин 0,5 x 4 р/сутки

Длительность терапии 10 или 14 дней (вместо тетрациклина можно использовать амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки). Первичная резистентность бактерии к метронидазолу колеблется от 10 до 50%. Описаны единичные штаммы Нр, устойчивые к тетрациклину. Штаммов Нр, устойчивых к Де-Нолу, не обнаружено.

Удачная эрадикация Нр сопровождается низкой частотой реинфекции. Схема считается эффективной, если добились не менее 80% эрадикации Нр. В 2005 году Европейская группа по изучению Нр предложила рассматривать квадротерапию не только как наиболее эффективную схему второй линии, но и как альтернативную тройной терапии на первом этапе лечения.

Схема антигеликобактерной терапии третьего выбора (3-х компонентная):

Лечение третьего выбора должно основываться на определении чувствительности *H. pylori* к антибиотикам (в РФ не проводится).

В качестве примера:

- омепразол 20 мг x 2 раза в сутки,
- левофлоксацин 0,5 x 2 раза в сутки,
- (или рифабутин 0,15 x 2 раза в сутки или фуразолидон 0,2 x 2 раза в сутки)
- амоксициллин 1,0 x 2 раза в сутки.

Длительность терапии 7 или 10 дней.

После окончания эрадикационной терапии следует продолжить прием используемого антисекреторного ЛС в половинной дозе еще 7-10 дней (омепразол 20 мг в сутки, лансопризол 30 мг в сутки, пантопризол 40 мг в сутки утром). Подтверждение эрадикации *H. pylori* проводится 2 методами через 4-6 недель после отмены всех антибактериальных и антисекреторных ЛС. Появление *H. pylori* спустя год в организме пациента после проведенного курса эрадикации следует расценивать как рецидив инфекции и назначать более эффективные схемы лечения.

Профилактика обострений.

«Непрерывная» антисекреторная терапия в половинной дозе (омепразол 20 мг в сутки, утром) при неэффективности проведенной эрадикации Нр, при сопутствующей эрозивно-язвенной ГЭРБ.

Антисекреторная терапия «по требованию» (омепразол 40 мг в сутки 3 дня, омепразол 20 мг в сутки 3 дня, утром) при появлении симптомов диспепсии после успешной эрадикации Нр, изжоги при эндоскопически негативной ГЭРБ.

Ошибки при лечении

Любое произвольное изменение схем эрадикации (замена лекарственного средства, изменение кратности приема, уменьшение доз, продолжительности лечения) резко снижает их антихеликобактерную эффективность, способствует формированию резистентных к антибиотикам штаммов *H. pylori*.

Показания к антихеликобактерной терапии (АХБТ):

- язва желудка и ДПК;
- MALT лимфома желудка;
- атрофический гастрит;
- состояние после резекции желудка в связи с раком желудка;
- близкие родственники онкологических пациентов;
- желание пациента (после консультации врача).

Расширенные показания к назначению АХБТ:

- всем взрослым пациентам с функциональной диспепсией, проживающих в регионах с высокой распространенностью Нр;
- атрофический гастрит, т.к. АХБТ предупреждает распространение процесса и способствует регрессу атрофических изменений;
- пациентам, постоянно принимающим НПВС (в том числе на фоне длительного приема аспирина) и имеющих факторы риска развития НПВС-гастропатии (хотя полностью не предупреждает образование эрозий и язв);
- у пациентов с идиопатической тромбоцитопенией и железодефицитной анемией неясного генеза следует исключить наличие Нр и по необходимости назначить АХБТ.

Ферментные лекарственные средства (ФЛС).

Нарушение пищеварения и всасывания пищи (синдром мальабсорбции) характеризуется нарушением функций желудка, тонкой кишки, печени или поджелудочной железы. Недостаточность функции ПЖ может быть первичной и вторичной.

Первичная недостаточность ПЖ (относительная):

Нарушение оттока секрета поджелудочной железы при дуоденостазе, обструкции протоков поджелудочной железы (спазм сфинктера Одди, конкременты, белковые пробки, стеноз, опухоль).

Наследственные заболевания экзокринных желез ПЖ (муковисцидоз - обтурация желез вязким или плотным эозинофильным веществом).

Первичная недостаточность ПЖ (абсолютная):

Снижение выработки ферментов поджелудочной железой за счет уменьшения количества ацинарных клеток (панкреатэктомия, рак ПЖ, хронический панкреатит, возрастная атрофия ацинарных клеток – развивается после 40 лет, после 70 лет размеры ПЖ уменьшаются).

Вторичная недостаточность ПЖ:

Инактивация ферментов поджелудочной железы в двенадцатиперстной кишке («защисление» луковицы ДПК).

Клинические признаки и симптомы при снижении синтеза ферментов.

Клинически значимое снижение секреции поджелудочной железы происходит при деструкции более 90% паренхимы органа. При уменьшении объема функционирующей паренхимы до 10% от нормы возникают признаки мальабсорбции (полифекалия, «жирный» стул, потеря массы тела, метеоризм). Экскреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к нарушению гидролиза белков, жиров и углеводов, накоплению в просвете тонкой кишки непереваренных субстратов, дефициту свободных жирных кислот, обладающих бактерицидным действием. Таким образом, экскреторная недостаточность поджелудочной железы приводит к заселению микроорганизмами слизистой оболочки тонкого кишечника и формированию в 35% случаев синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки (СИБР; метеоризм, диарея или запор).

Ферментные ЛС (ФЛС) назначают с заместительной целью в достаточной дозе и длительно, (причем это не исключает назначение других ЛС), а также при хроническом панкреатите с целью торможения по механизму отрицательной обратной связи выработки собственных ферментов поджелудочной железы.

Ферментная заместительная терапия.

В настоящее время используют ЛС экстрактов ПЖ животных (свиньи) содержащие панкреатин.

Показания: потеря массы тела, стеаторея, метеоризм.

Критерии адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов: увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение вздутия живота.

Критерии выбора ЛС для ферментной заместительной терапии.

- Высокое содержание липазы в ЛС – до 25 000 - 40 000 МЕ на 1 прием пищи (при недостаточности внепеченочной функции ПЖ переваривание жиров нарушается в первую очередь).

- Наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком (основа ферментных ЛС – липаза и трипсин – быстро теряют активность в кислой среде: липаза при $pH < 4$, трипсин – при $pH < 3$). До попадания ЛС в ДПК может разрушиться до 92% липазы и 78% трипсина.

- Маленький размер гранул, наполняющих капсулы (одновременно с пищей эвакуация ЛС из желудка происходит лишь в том случае, если размер его частиц не превышает 2 мм).

- Отсутствие желчных кислот в составе ЛС: желчные кислоты усиливают секрецию ПЖ, что нежелательно при недостаточности экзокринной функции ПЖ; высокое содержание ЖК в кишечнике, при интенсивной ферментной терапии, вызывает хологенную диарею. Состав основных панкреатических ферментов приведен в Таблице 70.

Лекарственным средством для ферментной заместительной терапии, соответствующее критериям выбора, является оригинальное ЛС Креон. В Креоне используется физиологическое (оптимальное) соотношение липазы, амилазы и общих протеаз с сохранением высоких доз ферментов. Если соотношение нарушается, то экзогенные протеазы разрушаются эндогенными протеазами при попадании в ДПК.

Механизм действия.

Протеазы в тонкой кишке расщепляют белки с образованием полипептидов и свободных аминокислот, липаза расщепляет нейтральный жир до глицерина и жирных кислот, амилаза гидролизует крахмал до декстринов и сахаров. Таким образом, в результате экзогенного возмещения недостающих ферментов поджелудочной железы происходит нормализация процессов пищеварения.

Фармакокинетика.

Панкреатические ферменты не всасываются из ЖКТ и поэтому не обнаруживаются в системном кровотоке. Так как ферменты являются белками, они инактивируются в

процессе гидролиза и перевариваются. Энтеросолюбильная оболочка минимикрогранул Креона предотвращает инактивацию ферментов соляной кислотой желудочного сока. Желатиновая капсула растворяется в желудке в течение 1-2 минут. Минимикрогранулы Креона равномерно смешиваются с химусом и быстро переходят в ДПК. Оболочка, покрывающая микрогранулы, полностью устойчива к действию 0,1 Н раствора HCl в течение 2 часов. Покрытие микрогранул Креона растворяется в ДПК при $pH \geq 6$, обеспечивая быстрое и полное высвобождение активных ферментов. В среде с $pH \geq 6$ высвобождение ферментов из микрогранул начинается приблизительно через 15 минут, достигая максимального уровня (97%) через 30 минут. Таким образом, Креон имеет почти 100% интестинальную биодоступность с сохранением высокого уровня активных ферментов в ДПК. Сравнительные характеристики Креона (оригинал) и Креазима (дженерик) представлены в Таблице 71.

Таблица 70 – Состав основных панкреатических ферментов

Название ЛС	Липаза, МЕ	Амилаза, МЕ	Протеазы, МЕ
Мезим форте 10000 (таблетки)	10000	7500	375
Мезим форте (таблетки)	3500	4200	250
Панзим форте (таблетки)	4200	3500	250
Панзинорм форте (драже)	6000	7500	1950
Фестал Н (таблетки)	6000	4500	300
Панзинорм форте 20000 (таблетки)	20000	12000	9000
Панзинорм 10000 (микрогранулы)	10000	7200	400
Креон 25000 (минимикросферы)	25000	18000	1000
Креон 10000 (минимикросферы)	10000	8000	600
Креазим 20000 (минимикросферы)	20000	16000	1200
Креазим 10000 (минимикросферы)	10000	8000	600

Таблица 71 – Сравнительные характеристики минимикросфер Креона и Креазима

Характеристики	Креон	Креазим
Содержание панкреатина	150 и 300 мг	140 и 280 мг
Форма и размер микрогранул	одинаковый	разный
Устойчивость микрогранул к действию HCl	120 минут	45 минут
высвобождение ферментов из микрогранул при $pH \geq 6$	в течение 15-30 минут	в течение 60 минут

Режим дозирования.

Взрослые: Панкреатин внутрь 20000-80000 МЕ липазы 4-6 раз в сутки во время еды. Не следует превышать ежедневную дозу ферментов в 15000-20000 МЕ липазы на 1 кг массы тела (международные рекомендации).

Примерное распределение ежедневной дозы ферментов:

Завтрак – 25000-40000 МЕ липазы;

Ланч – 20000-25000 МЕ липазы;

Обед – 25000-40000 МЕ липазы;

Полдник – 20000-25000 МЕ липазы;

Ужин – 25000-40000 МЕ липазы;

На ночь – 20000-25000 МЕ липазы;

Дети:

<6 месяцев: 1500 МЕ липазы на 1 кг массы тела в сутки;

6-12 месяцев: 2000 МЕ липазы на прием;

1-6 лет: 4000-8000 МЕ липазы на прием;

7-12 лет: 8000-12000 МЕ липазы на прием;

>12 лет: 20000-80000 МЕ липазы на прием (взрослая дозировка).

Таблица 72 – Расчет дозы ферментов на 1 грамм жира

Пациенты	В расчете на 1 г жиров
Взрослые	2000 МЕ липазы
Дети	1000 МЕ липазы

Таблица 73 – Варианты назначения панкреатических ферментов

Недостаточность функции поджелудочной железы	Режим приема ферментных ЛС
Постоянная	постоянная заместительная терапия (обострение – стационарный прием > 75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки; ремиссия – амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Периодическая	курс заместительной терапии (амбулаторный прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды 4-6 раз в сутки)
Эпизодическая (эпизоды переедания, приема алкоголя, боли, метеоризма)	заместительной терапии «по требованию» (эпизодический прием 20000-75000 МЕ липазы во время еды)

Капсулы и таблетки панкреатина следует проглатывать целиком, не разжевывая, во время приема пищи, желательно запивая большим количеством нещелочной жидкости (например, фруктовый сок). Для облегчения проглатывания (у детей и пожилых людей) можно раскрыть капсулу Креона и проглотить ее содержимое не разжевывая (активные ферменты при высвобождении в полости рта могут вызвать раздражение слизистой оболочки и инактивироваться при последующем проглатывании).

Противопоказания:

- индивидуальная непереносимость;
- острый панкреатит.

Побочные эффекты:

- гиперчувствительность (встречается очень редко).

Кроме ЛС экстрактов ПЖ животных, содержащие панкреатин, используют ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения (Таблица 74). Последние содержат меньшую концентрацию ферментов, чем панкреатин.

Таблица 74 – ЛС, содержащие пищеварительные ферменты растительного или грибкового происхождения

ЛС	Состав, происхождение	Фармакологические эффекты
Ораза	Протеолитические, амилазные, липолитические ферменты (амилаза, мальтаза, протеаза, липаза) из культуры гриба <i>Aspergillus oryzae</i>	Расщепление белков, жиров и крахмала
Солизим	Смесь липолитических ферментов, получаемых из <i>Penicillium solitum</i>	Расщепление жиров
Нигедаза	Липолитический фермент, выделяемый из семян чернушки дамасской (<i>Nigella damascena</i>)	Расщепление жиров

Побочные эффекты.

У некоторых пациентов отмечаются боли в животе, а также усиление поноса у лиц, страдающих диареей.

Алгоритм тактики заместительной терапии при панкреатической недостаточности (если лечение неэффективно):

Микросферы панкреатина (начальная доза 20000-30000 МЕ липазы на прием) → повысить дозу в 2-3 раза → уменьшить количество жира до 50-75 г/день → проверить выполнение рекомендаций → добавить антисекреторные ЛС → исключить сопутствующие заболевания.

Антиферментные ЛС.

Апротинин (гордокс, трасилол, контрикал и др.) антиферментное ЛС, получаемое из легких (активность выше) или панкреас крупного рогатого скота. Ингибирует протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин) в плазме крови. Ингибируя плазмин, понижает фибринолитическую активность крови, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Апротинин снижает активность фактора Хагемана и блокирует переход калликреиногена в калликреин. Вышеуказанные БАВ способствуют развитию тяжелых некротических изменений панкреас при ее остром воспалении. Антиферментные ЛС замедляют образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), вызывающих нарушения микроциркуляции, вазодилатацию, повышение проницаемости сосудов. Апротинин несовместим с ГКС и инфузионными растворами, содержащими аминокислоты и эмульсии жиров.

Фармакокинетика. После в/в введения апротинин быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени. T-50 около 150 мин, разрушается лизосомальными ферментами почек и выводится с мочой.

Показания:

- острый панкреатит;
- фибринолитические кровотечения;
- для лечения и профилактики различных форм шока (эндотоксического, травматического, гемолитического).

Противопоказания:

- ДВС (кроме фазы гиперкоагуляции);
- I и II триместры беременности;
- кормление грудью.

Побочные эффекты:

- артериальная гипотензия;
- тахикардия;
- бронхоспазм;
- галлюцинации, психозы;
- тошнота, рвота (при быстром введении);
- аллергические реакции;
- тромбофлебиты в месте введения.

Желчегонные ЛС:

- холеретики (увеличивают образование желчи);
- холекинетики (способствуют выведению желчи);
- миотропные спазмолитики.

Холеретики - желчегонные средства, которые увеличивают концентрацию желчных кислот в желчи. Холеретики действуют рефлекторно, преимущественно со слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием желчных кислот или веществ, содержащих эфирные масла.

Холеретики, содержащие желчные кислоты: аллохол, лиобил, холензим, панзинорм форте, фестал.

Синтетические холеретики: гимекромон, осалмид, цикловалон, гидроксиметил никотинамид.

Гимекромон возбуждает рецепторы слизистой оболочки кишечника и рефлекторно усиливает секрецию желчи. ЛС препятствует образованию камней, вследствие повышения осмотического градиента между желчью и кровью, что приводит к увеличению фильтрации в желчные каналы электролитов и воды, снижению содержания холатов. Гимекромон обладает миотропным спазмолитическим эффектом на желчевыводящие пути и их сфинктеры, но не влияет на моторику желчного пузыря и протоков, ГМК сосудов и кишечника.

Показания: дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей, холециститы, неосложненная ЖКБ, гепатиты без холестаза.

Побочные реакции: диарея, боли в животе, головная боль, нарушение свертываемости крови.

Холеретики растительного происхождения: алоэ древовидное, барбарис обыкновенный, валериана лекарственная, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, календула, кукурузные рыльца, шиповник и др.

Фламин – сухой концентрат бессмертника.

Кукурузные рыльца – увеличивают секрецию желчи, уменьшают её вязкость, снижают в желчи билирубин.

Берберина бисульфат – содержит берберин (алкалоид барбариса) обладает гипотензивным и желчегонным эффектом – холеретик и холекинетик.

Минеральная вода – обладает холеретическим эффектом.

Холекинетики повышают тонус ЖП и снижают тонус желчных путей и сфинктера Одди. Большинство этих ЛС обладают холесекреторным противовоспалительным эффектом:

- береберина бисульфат;

- синтетические: осалмид стимулирует образование и выделение желчи, снижает её вязкость, оказывает спазмолитическое действие на ГМК желчных протоков и сфинктеров, снижает холестерин в желчи;

- гидроксиметилникотинамид повышает образование и выведение желчи, обладает противомикробной активностью и т.д.

В терапевтическом арсенале для коррекции болевого синдрома и нормализации моторики ЖКТ и билиарного тракта в частности используют релаксанты гладкой мускулатуры нескольких групп:

- антихолинэргические средства: ЛС красавки, платифиллин, метацин. Особенностью их является выраженная индивидуальная зависимость релаксирующего тонуса парасимпатической НС, и широкий спектр ПР;

- неселективные миотропные спазмолитики за счет цАМФ зависимого уменьшения концентрации ионов кальция в гладкомышечной клетке, вызывают замедление контакта актина и миозина. Папаверин, дротаверин угнетают ФДЭ и блокируют аденозиновые рецепторы. Основным ЛС данной группы является дротаверин.

ЛС данной группы лишены холинолитических ПР, но в то же время являются неселективными для ЖКТ ЛС с универсальным, системным эффектом на всю гладкомышечную систему организма. Применение неселективных спазмолитиков у пациентов с гипомоторными и гипотоническими нарушениями билиарного тракта может усугубить моторно-тонические нарушения желчевыводящих путей. ЛС этой группы применяются кратковременно и в основном при спастических состояниях.

Селективные миотропные спазмолитики релаксируют гладкую мускулатуру органов ЖКТ, являясь ЛС выбора для патогенетической терапии пациентов с заболеваниями билиарного тракта. Достоинством ЛС данной группы (**мебеверин**) является релаксирующая селективность в отношении сфинктера Одди, в 20-40 раз превышающая эффект от папаверина. При этом мебеверин (дюспаталин) нормализует мускулатуру кишечника.

ка, устраняет дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, не вызывая гипотонии. Эффект от применения мебеверина возникает через 20-30 мин и продолжается 12 ч. Использовать осторожно при беременности. Мебеверин в молоко не проникает. Выпускается в капсулах по 200 мг, назначается 2 раза в сутки (утром и вечером за 20 мин до еды). Побочные реакции отмечаются очень редко (кожные реакции, головокружения).

Показания к назначению мебеверина:

- кишечная колика различного генеза,
- синдром раздраженной толстой кишки,
- дискинезии панкреатобилиарной зоны функционального и органического происхождения (у лиц старше 12-ти лет функциональные расстройства ЖКТ сопровождаются болью в животе).

Холелитолитические ЛС – лекарственные средства способствующие медикаментозному растворению желчных камней.

Критерии назначения холелитолитических ЛС:

- камни только холестериновые;
- диаметр не более 2 см;
- сохранена сократительная функция ЖП;
- камни занимают не более 30% объема ЖП;
- отсутствуют противопоказания (активные гепатиты, циррозы печени, язва желудка и ДПК, почечная недостаточность);
- курс лечения от 4 месяцев до 2 лет.

Применяют хенодезоксихолевую (ХДХК) и урсodeзоксихолевую (УДХК) кислоты, они уменьшают 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, снижают синтез холестерина и уменьшают концентрацию его в желчи.

Режим дозирования: ХДХК внутрь 15 мг/кг/сутки или УДХК 10 мг/кг/сутки однократно всю дозу вечером перед сном, запивая жидкостями или напитками (вода, чай, соки, молоко и другие).

Гепатопротекторы повышают устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов. Это ингибиторы перекисного окисления липидов (тионовая кислота, эссенциальные фосфолипиды), средства растительного происхождения – гепатофальк планта, силибинин содержит сухой экстракт плодов расторопши пятнистой, травы чистотела и куркумы яванской и др. Данная группа ЛС является химически гетерогенной. С момента появления первого «гепатопротектора» и по сегодняшний день объективных и достоверных доказательств эффективности ЛС группы гепатопротекторов получено не было. Подавляющее большинство исследований по данной тематике представляют собой неконтролируемые исследования. Поэтому эта группа ЛС требует своего дальнейшего изучения на основе принципов доказательной медицины.

Слабительные лекарственные средства.

Запор – замедленное, затрудненное, редкое или систематическое неполное опорожнение кишечника (каловые массы обычно тверды). Запор обычно развивается при нарушении моторной функции толстой кишки, ослаблении естественных позывов на дефекацию, органических изменениях толстой кишки или окружающих её тканей, препятствующих нормальному продвижению кала.

Запор – опорожнение кишечника происходит три и менее раз в неделю.

Для лечения запоров применяют следующие группы ЛС:

1. Осмотические слабительные (неусвояемые сахара, солевые слабительные).
2. Средства, стимулирующие перистальтику кишечника (антрагликозиды, ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника, синтетические слабительные).
3. Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого и стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс.
4. Средства, размягчающие каловые массы.

Осмотические слабительные содержат плохо всасывающиеся углеводы (лактозу) или высокомолекулярные полимеры (макрогол), способствующие увеличению секреции воды в просвет кишечника.

Лактулоза (дюфалак) – синтетический полисахарид, снижает концентрацию ионов аммония в крови на 25-50% и ослабляет симптомы печеночной энцефалопатии; стимулирует размножение молочнокислых бактерий (пребиотик) и перистальтику толстой кишки. В просвете кишечника лактулоза подвергается гидролизу с образованием молочной и муравьиной кислот, увеличивается осмотическое давление кишечного содержимого с повышением ее кислотности, развивается слабительное действие. ЛС практически не всасывается из ЖКТ (почками выводится около 3% дозы). Эффект развивается через 24-48 часов после приема ЛС.

Побочные реакции: диарея, метеоризм, нарушение всасывание электролитов.

Макрогол (форлак) образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишечника, увеличивает в нем осмотическое давление, нарушает всасывание воды и усиливает перистальтику. ЛС не всасывается и не подвергается биотрансформации. Слабительный эффект возникает через 24-48 часов. При приеме макрогола возможно появление коликообразных болей в нижних отделах живота и диареи. Эти ЛС показаны пожилым лицам и женщинам после гинекологических операций.

Макрогол (Вауер) единственное слабительное средство, поддерживающее электролитный баланс организма:

- высокая эффективность и безопасность (не метаболизируется в организме, не обладает токсическими эффектами, не влияет на тонус миометрия);
- содержит уникальную смесь электролитов;
- хорошая переносимость;
- удобен в применении (100 мл жидкости на один прием).

Рекомендуется при запорах у беременных.

Солевые слабительные (Na^+ сульфат, Mg^+ сульфат, искусственная карловарская соль) практически не всасываются, повышают осмотическое давление, удерживая воду в кишечнике, вызывает его растяжение, что в конечном итоге приводит к усилению перистальтики на всем протяжении кишечника и учащению дефекации. Кроме того, они оказывают прямое раздражающее действие на рецепторы кишечника. Действие начинается через 1-3 часа. ЛС назначают планово утром. В связи с быстрым действием, а также способностью задерживать всасывание токсинов из кишечника именно солевые слабительные назначаются при отравлениях. Иногда в послеоперационном периоде.

ЛС тормозящие всасывание воды из кишечника и стимулирующие перистальтику вследствие раздражения хеморецепторов слизистой оболочки преимущественно толстой кишки. Это антрагликозиды, включающие ЛС листьев сенны (сеннозиды А+В) и сабура, корень ревеня, плоды жостера, кору крушины, касторовое масло. Слабительный эффект сенны обусловлен торможением абсорбции Na^+ , воды и стимуляцией секреции Na^+ и воды в просвет кишечника, что увеличивает кишечное содержание и усиливает моторику кишечника. Эффект поступает через 8-10 часов после приема на уровне поперечно-ободочной кишки. ЛС не всасывается.

Корни и корневища ревеня тунгусского содержат антрагликозиды и таногликозиды, а также их свободные агликоны (хризофанол, реин, хризофановая кислота), смолы, красящие вещества.

Действие наступает через 8-10 часов после приема и обусловлено преимущественно эмодином, реинном и хризофановой кислотой, раздражающей рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и вызывающей усиление её перистальтики. Жостер слабительный (крушина слабительная) в плодах содержит антрахиноны и антранолы, сахара, пептиды, слизистые и красящие вещества, флавоноиды, горечи негликозидные. Рамноцентрин, ксанторампетин, кемферол обеспечивают, кроме слабительного, противороспалительное действие ЛС.

Кора крушины ольховидной содержит антрагликозиды, дубильные вещества, органические кислоты, эфирное масло, сахара, алкалоиды. Слабительное действие крушины обусловлено в первую очередь антрагликозидами и хризофеновой кислотой.

Касторовое масло – ЛС получаемое из семян растения клещевины. При приеме внутрь в тонкой кишке под действием панкреатической липазы оно гидролизуется с выделением глицерина и рицинолевой кислоты, вызывающей раздражение рецепторов слизистой оболочки кишечника на всем его протяжении, приводя к усилению перистальтики. Слабительный эффект наступает через 3-6 часов после приема.

Синтетические слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат). Бисакодил дополнительно обладает ветрогонным эффектом, а раздражая рецепторы слизистой оболочки толстой кишки, повышает секрецию слизи и усиливает перистальтику. Противопоказан при острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости. Натрия пикосульфат (гутталакс, регулакс и др.) в кишечнике под влиянием сульфатпродуцирующих бактерий подвергается гидролизу с образованием свободного дифенола, раздражающего рецепторы слизистой оболочки толстой кишки и стимулирующего её перистальтику. ЛС не всасывается. Эффект развивается через 6-12 часов после приема. Не рекомендуется назначать при повышенной чувствительности к ЛС сены, острых воспалительных заболеваниях органов пищеварения. Можно вызвать непродолжительные коликообразные боли в области кишечника. Назначают при дискинезии толстой кишки по гипотоническому типу, при старческих запорах.

Средства, увеличивающие объем кишечного содержимого (сорбитол, ламинарии слоевища, отруби, льняное семя). Ламинирии слоевища (морская капуста – бурая водоросль) интенсивно набухает в просвете кишечника, что приводит к раздражению рецепторов кишечника и ускорению его опорожнения. ЛС противопоказано при повышенной чувствительности к йоду.

Средства, стимулирующие продвижение по кишечнику каловых масс (пшеничные отруби, мукофальк). **Мукофальк** – гранулы для приготовления пероральной суспензии с запахом яблока или апельсина, представляющие собой гидрофильные волокна из наружной оболочки семян подорожника и удерживающие воду в количествах, значительно превышающих их массу. ЛС предупреждает сгущение кишечного содержимого и тем самым облегчает опорожнение кишечника. В ЖКТ практически не всасывается.

Средства, размягчающие каловые массы (вазелиновое, миндальное и оливковое масла, докузат натрия), облегчают их продвижение по кишечнику.

ЛС, применяемые при диарее.

Диарея (понос) – частое или однократное опорожнение кишечника с выделением жирных каловых масс более 200 г/сутки. Любая диарея – клиническое проявление нарушения всасывания воды и электролитов в кишечнике.

Диарея – опорожнения кишечника происходит три и более раз в сутки;

В патогенезе диареи участвуют 4 механизма:

- кишечная гиперсекреция;
- повышение осмотического давления в полости кишки;
- ускорение перистальтики кишечника;
- кишечная гиперэкссудация.

Острая диарея длится до 2 недель, а хроническая – более 2 недель. Тактика применения ЛС при диарее зависит от выраженности основного и сопутствующего заболеваний.

В настоящее время при диарее применяются:

- **антибактериальные средства** (интетрикс, норфлоксацин, рифаксимин и др.) при подозрении на бактериальную этиологию. При так называемой диарее путешественников лучшим ЛС является норфлоксацин по 1 таб. 1 р/сутки за день до отъезда, в течение всего периода и еще 2 дня после возвращения (но не более 21 дня) или невсасы-

важный антибиотик рифаксимин (Альфа-нормикс) – 400 мг 2-3 раза в сутки 7 дней, 3 месяца подряд).

- **бактериальные ЛС** для восстановления нормального соотношения в кишечнике микроорганизмов. Бактисубтил представляет собой культуру бактерий УР-5832, хилак форте – беззародышевый водный субстрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника, энтерол содержит лиофилизат бактерий *Saccharomyces boulardii* (симбиотик), линекс содержит не менее $1,2 \times 10^7$ живых молочнокислых лиофилизированных бактерий *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Enterococcus faecium* (пробиотик).

Пробиотики (Линекс и др.) содержат в 1 капсуле нормальную микрофлору кишечника. Применяется в 2-х формах: для взрослых и детей. ЛС восстанавливает нормальный состав микрофлоры тонкого и толстого кишечника, устраняя проявления дисбактериоза, профилактика и лечение кишечных расстройств. Кроме этого, ЛС укрепляют и поддерживают иммунитет системы пищеварения, опосредованно положительно влияя на системный иммунитет, способствуют детоксикации организма.

Смекта содержит активное вещество диоктаэдрический смектит, который обладает выраженными адсорбирующими свойствами. ЛС стабилизирует слизистобикарбонатный барьер, образует поливалентные связи с гликопротеинами слизи и препятствует её раздражению пищеварительными ферментами. Смекта защищает слизистую оболочку желудка и кишечника от неблагоприятного влияния ионов водорода, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов и т.д.

Аттапуллит представляет собой природный коллоидный алюмосиликат, обладающий противодиарейной, адсорбирующей и обволакивающей активностью. В кишечнике аттапуллит образует пленку, адсорбирует токсины, некоторые бактерии, способствует нормализации кишечной микрофлоры, уменьшает степень воспалительной реакции слизистой кишечника. ЛС практически не всасывается из кишечника. Не применяют детям до 6 лет, при гиперчувствительности к нему, при амёбной дизентерии. Может нарушить всасывание других ЛС.

Регуляторы двигательной активности желудка и кишечника – лоперамид, дифеноксилат, октреотид. Дифеноксилат (ломотил, реасек) обладает небольшим центральным морфиноподобным эффектом. Действие на кишечник: усиливает сегментирующие сокращения тонкой кишки, нормализует двигательную активность толстой кишки. В настоящее время используется более эффективное производное дифеноксилата и нейрореплетика галоперидола – лоперамид (имодиум). Хотя ЛС действует на опиоидные рецепторы, оно практически лишено наркотических свойств. Лоперамид связывается с опиоидными рецепторами в кишечнике, тормозит выделение ацетилхолина и простагландинов, тем самым снижает тонус и моторику мышечной оболочки, повышает тонус анальных сфинктеров. Около 40% дозы лоперамида всасывается в кишечнике, на 95% связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация лоперамида в крови достигается через 5 часов. ЛС не проникает через ГЭБ, метаболизируется в печени, метаболиты выделяются с желчью, в просвет кишечника, и выводится с калом. Т-50 составляет 9-14 часов.

Режим дозирования: первая доза 4 мг, а далее после каждого стула по 2 мг. Максимальная средняя доза 16 мг.

Противопоказания к применению: кишечная непроходимость, повышенная чувствительность к ЛС, I триместр беременности.

Побочные реакции: головная боль, чувство усталости, запоры.

Октреотид – единственный российский синтетический аналог соматостатина, обладающий сходными с ним фармакологическими эффектами и значительно большей продолжительностью действия. ЛС способствует уменьшению секреции и двигательной активности кишечника. Октреотид после п/к введения быстро всасывается, пик концентрации (5,2 мг/мл) при введении в воде 100 мг достигается в течение 25-30 минут; 65%

введённой дозы связывается в плазме с липопротеинами и меньше с альбуминами; выводится почками (32% в неизменённом виде). Т-50 равен 100 минут, длительность действия – около 12 часов. Противопоказан при беременности.

Лекарственные растения, как противодиарейные средства: анис обыкновенный, бессмертник песчаный, девясил высокий, душица обыкновенная, зверобой обыкновенный, кориандр посевной, коровяк лекарственный, лапчатка прямостоячая, мать и мачеха обыкновенная, мелисса лекарственная, ромашка лекарственная, солодка голая, сушица топяная, тысячелистник обыкновенный, черника, черёмуха обыкновенная и др. Применяются в виде сборов длительное время при неустойчивом стуле.

Тестовое задание к главе 10

1. Чем объясняется назначение нескольких АМЛС при лечении язвы желудка и ДПК:
 - а) полимикробной этиологией
 - б) нахождением микроба в клетке или вне клетки
 - в) различной чувствительностью хеликобактерной инфекции к АМЛС
 - г) различной способностью АМЛС проникновения под слизистый слой
2. Для активности ИПП требуется
 - а) низкое значение pH в секреторных каналах париетальных клеток
 - б) локализация H^+K^+ -АТФ-азы в мембране канальцев, отделенных от нейтральной цитоплазмы клеток
 - в) достижение определенной концентрации ИПП в кислотных каналах в активной форме (сульфенамид)
 - г) все верно
3. Существуют по крайней мере пять групп цитопротекторов (1-5). Подберите к каждой группе соответствующее ЛС (а-д):

1) пленкообразующие ЛС	а) мизопростол
2) адсорбирующие и обволакивающие	б) сималдрат
3) прямые цитопротекторы	в) соли висмута
4) стимуляторы регенерации	г) метилурацил, пентоксил, оротат калия
5) ЛС синтеза слизи	д) ЛС корня солодки, сок капусты
4. Преимущества ИПП перед другими антисекреторными лекарственными средствами:
 - а) высокая селективность
 - б) хорошая переносимость
 - в) способность удерживать $pH \geq 4$ в желудке в течение 18 часов на протяжении суток
 - г) все верно
5. Какой из ИПП является исходно активным лекарственным средством:
 - а) лансопразол
 - б) омепразол
 - в) эзомепразол
 - г) рабепразол
 - д) ни один из вышеперечисленных
6. Доза ИПП корректируется при:
 - а) нарушении функции печени
 - б) нарушении функции почек
 - в) нет необходимости в коррекции дозы
 - г) удвоение дозы ИПП при пептической язве
7. Из перечисленных ЛС выделите прокинетики, блокирующий D_2 -рецепторы дофамина:
 - а) цизаприд
 - б) ондансетрон
 - в) домперидон
 - г) мотилак
8. Из перечисленных ЛС выделите гепатопротектор:
 - а) аллохол
 - б) панзинорм форте Н
 - в) силибинин (карсил)
 - г) дроговерин
9. Расчет дозы липазы (МЕ) на 1 грамм жира, поступающего с пищей, для проведения заместительной ферментной терапии у взрослых:
 - а) 3000
 - б) 2000
 - в) 1000
 - г) 500
10. При наличии внутрипеченочного холестаза показан:
 - а) дроговерин (но-шпа)
 - б) урсофальк
 - в) палаверин
 - г) все названные

Глава 11

Клиническая фармакология психотропных лекарственных средств, используемых вне психиатрической практики

По данным ВОЗ 1/3 взрослого населения развитых стран принимают психотропные средства (ПТС) и около 20% всех рецептов приходится на выписку этих рецептов.

ПТС представляют большую группу лекарственных средств, действующих через нейромедиаторы. В ЦНС имеется большое количество различных медиаторов: одни из них обладают только возбуждающим действием (α -глутаминовая кислота), другие – только тормозным (γ -аминомасляная кислота, ГАМК), третьи – обоими эффектами в зависимости от локализации.

Психотропными их называют вследствие избирательного влияния на эмоции, познавательную среду и поведение человека. Мишенью действия ПТС являются глубинные структуры мозга (ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамус, КГМ – некоторые отделы), т.е. структуры ответственные за эмоциональную сферу, за функцию контроля сна и бодрствования, контроля за ВНС и эндокринной системой.

История ПТС началась с применения хлорпромазина (аминазина) в 1952 г.

В основу современной группировки ПТС положены рекомендации экспертной группы ВОЗ (1966 г.).

Наиболее важные группы ПТС:

- нейролептики (антипсихотики);
- седативные;
- транквилизаторы (анксиолитики);
- снотворные (гипнотики);
- антидиспрессанты (тимоаналептики);
- психостимуляторы (психотоники);
- ноотропы (нормотимики).

Нейролептики в самостоятельную группу выделены в 1967 г. По пространственной структуре (по Savini, 1974) они разделены на 6 групп.

Главные группы нейролептиков (НЛ):

- производные фенотиазина;
- производные бутерофенона (дроперидол, галоперидол);
- производные бензамина (сульпирид или эглонил).

Дроперидол обладает противорвотным, противокашлевым, противорвотным и антипсихотическим действием. Последний эффект обусловлен блокадой D_2 -рецепторов лимбической и мезокортикальной системы. Седативное действие связано с блокадой адreno-рецепции в РФ ствола головного мозга, противорвотное – с блокадой D_2 -рецепторов в триггерной зоне рвотного центра, гипотермическое – с блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса, а гипотензивное действие дроперидола объясняется блокадой периферических α рецепторов.

При в/в или в/м введении действие дроперидола начинается через 3-10 минут, макс. через 30 мин. Седативный эффект продолжается 2-4 часа, а общая длительность эффекта на ЦНС достигает 12 часов.

В хирургии используют для премедикации, вводного наркоза, потенцирования общей и регионарной анестезии.

Цель: обеспечение седативного эффекта; устранения тошноты и рвоты во время диагностических и хирургических манипуляций; устранение боли и рвоты в послеоперационном периоде.

В психиатрии назначают для профилактики галлюцинаций, психомоторного возбуждения. В терапии – при болях, шоке при травме, инфаркте миокарда, тяжелом приступе стенокардии, отеке легких, гипертоническом кризе.

Галоперидол имеет более позднее начало действия и длительный эффект. Назначают при острых и хронических психотических расстройствах.

В свою очередь фенотиазиновые производные подразделяются на:

- алифатические (хлорпромазин - с сильным адрено- или холиноблокирующим действием, с выраженным седативным эффектом, слабо влияет на экстрапирамидную систему);

- пиперазиновые (тенфазин, флуфеназин, фторфеназин, тиопроперазин - со слабыми адрено- или холиноблокирующим эффектом, выраженным экстрапирамидным действием);

- пиперидиновые (тиоридазин - оказывает поливалентное действие через дофаминовые, серотониновые, адренергические, гистаминовые рецепторы).

Общие клинико-фармакологические особенности нейролептиков:

- обладают успокаивающим действием (снижение реакции на внешние стимулы, подавление чувства страха, ослабление агрессивности);

- снижают психомоторную активность;

- усиливают эффекты снотворных, анагетиков, наркотиков;

- способствуют засыпанию;

- обладают противорвотным и противоникотным эффектами.

Главным механизмом действия нейролептиков является торможение постсинаптических дофаминовых рецепторов (D_2).

Нейролептики блокируют D , S , H и адренергические рецепторы. Доказана прямая зависимость выраженности антипсихотического действия от степени блокады D_2 -рецепторов. С этим связано антипсихотическое действие в вторичным седативным эффектом, анализирующее, противорвотное действие, торможение СТГ и увеличение синтеза пролактина, экстрапирамидные ПР.

Показания к назначению нейролептиков:

- для устранения послеоперационной, неукротимой рвоты, икоты;

- при выраженной бессоннице, для потенцирования действия снотворных ЛС;

- для премедикации (дроперидол), для усиления эффекта наркотических средств, подавления вагусных эффектов;

- при сильной боли;

- для оказания неотложной помощи при психомоторном возбуждении.

Фармакокинетика. Биодоступность НЛ 60-80%. Связь с белками плазмы 85-99%.

C_{max} наступает через 2-6 часов, T_{50} - 10-35 часов для фенотиазина и бутерофенона, а для бензамидов - C_{max} через 0,5-3 часа и T_{50} - 3-10 часов. Большинство НЛ проникают через плаценту и в небольших количествах в грудное молоко. НЛ метаболизируются в печени - путем гидроксилирования, окисления или деметилирования и последующего конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Однако большинство НЛ выводятся в виде неактивных метаболитов почками, некоторые (дроперидол, тиоридазин) преимущественно с желчью.

Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость.

- Токсический агранулоцитоз в анамнезе.

- Закрытоугольная глаукома и ДГТЖ (для ЛС с холиноблокирующим эффектом).

- Порфирия, паркинсонизм, феохромоцитома (для бензамидов).

- Аллергические реакции в анамнезе.

- Тяжелые нарушения функций печени и почек.

- Заболевания ССС в стадии компенсации.

- Беременность и лактация.

Вследствие преобладания холинергической над дофаминергической системой возникает «нейролептический синдром» - экстрапирамидные расстройства подобные паркинсонизму. С действием на серотониновые рецепторы связывают анксиолитический

эффект, повышение аппетита и массы тела, частично противорвотное действие и уменьшение секреции пролактина. Однако, как указано выше, из-за блокады D₂-рецепторов развивается анальгезирующий и противорвотный эффекты, торможение синтеза СТГ и увеличение синтеза пролактина (галакторея, нарушение менструального цикла). Блокада нейрорецепторов вызывает успокоение больного.

Специфические побочные реакции нейролептиков появляются обычно в психиатрической практике. На первой неделе могут появиться ранние дискинезии со спазмом зрения, языкоглоточным спазмом, торсионной дистонией. Спустя одну-две недели появляются синдром Паркинсона, а после длительного лечения наблюдается акатизия – спокойное сидячее положение, чередующееся с постоянным стремлением к движению. И самые последние осложнения проявляются дискинезиями с хореатическими нарушениями в перiorальной области с атенонидными двигательными нарушениями. Последнее побочное действие обычно наблюдается при использовании высоких доз и у пожилых женщин.

Поздние дискинезии наблюдаются у 10-20% в виде синдрома «кролика» (мелкий тремор нижней губы) при применении классических нейролептиков. НЛ потенцируют действия, угнетающие ЦНС (алкоголь, бензодиазепины, барбитураты), антигистаминных, холиноблокирующих ЛС, гипотензивных (резерпин, метилдопа), может угнетать ДЦ. Дроперидол усиливает действие миелорелаксантов, при снижении АД нельзя эпинефрин, т.к. из-за блокады α-АР может быть парадоксальный эффект – дальнейшее повышение АД. НЛ не могут снижать эффект инсулина и других сахароснижающих ЛС.

Для коррекции вышеуказанных побочных эффектов применяют холинолитики, снижение дозы или назначение более слабодействующего нейролептика, иногда добавления резерпина, диазепам. К счастью, в общей терапевтической практике такие осложнения нейролептиков маловероятны из-за кратковременного применения.

Применение холинолитиков может вызвать:

- сухость во рту
- задержку мочи (обычно при ДГПЖ)
- запоры
- нарушение зрения

Седативные средства в основном растительного происхождения назначают при легких и умеренных невротических состояниях. При более тяжелых нервных расстройствах используют **транквилизаторы** (транквило – делать спокойным, безмятежным). В отличие от нейролептиков не обладают антипсихотическим действием. Из различных химических групп транквилизаторов в настоящее время приоритет принадлежит бензодиазепинам (БД). Внедены Stenbach в 1959 г. Диазепам является эталонным БД.

Эти лекарственные средства обладают рядом эффектов:

• **анксиолитическим** (транквилизирующим) от латинского *anxius* (тревожный), от греческого *lysis* (растворение)

- гипнотическим (облегчает сон, усиливает действие снотворных, наркотиков)
- миелорелаксантизм
- противосудорожным

Большое количество БД рецепторов находится в лимбической системе, обеспечивающих анксиолитический эффект, в стволе и коре головного мозга – противосудорожный, в спинном мозге – миелорелаксирующий эффекты.

У отдельных ЛС могут преобладать отдельные эффекты, что дало основание разделять БД на ряд подгрупп:

- с выраженным противотревожным и противосудорожным действием: диазепам, клоназепам (антелепсин);
- с седативно-гипнотическими свойствами: нитрозепа, флуниотризепа;
- с миелорелаксантизм действием: лоразепам, а при мышечной контрактуры оптимальным ЛС является тетразепа.

Однако главным фактором от которого зависит тот или иной эффект прежде всего является доза ЛС (Таблица 75).

Таблица 75 – Дозы и различные эффекты бензодиазепинов

ЛС	Т-50, часы	Суточная доза, мг	Действие					Синдром отмены
			Проти- вотре- вожное	Сно- твор- ное	Противо- судорож- ное	Психости- мулирую- щее	Миело- релак- сантное	
Диазепам	20-90	5-12	++	-	+++	-	+++	+
Медазепам	20-176	200-300	-	-	-	-	-	+
Нитрозепа	18-34	5-20	-	+++	-	-	-	-
Тофизопам	6	50-300	-	-	-	+	-	-
Клоназепам	40	1-16	++	-	-	-	-	-
Хлордиазепоксид	5-30	20-50	++	-	+++	-	+++	+

Мидазолам: в/м 1,5-3,5, в/а 0,07-0,1 мг/кг.

Среди перечисленных БД выделяется тофизопам (грандаксин). От других ЛС отличается расположением азота и это определяет клинико-фармакологические особенности:

- не ухудшает психомоторную и умственную активность;
- седативный эффект наблюдается при приеме больших доз;
- не обладает миелорелаксantным действием;
- обладает небольшим психостимулирующим эффектом и после контрольного периода не запрещают принимать его водителям транспорта;
- уменьшает уровень тревоги и депрессии;
- в два раза снижает приступы суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии и мерцательной аритмии. Все это полезно при тревожных расстройствах у больных ИБС, особенно с нарушением ритма, кардиалгиями и соматовегетативной симптоматикой.

Другие «дневные транквилизаторы»: мезепам, галазепам.

Механизм действия БД осуществляется через ГАМК-эргический комплекс, включающий (Рисунок 15):

- ГАМК рецептор;
- БД рецептор;
- ГАМК трансминазу;
- ГАМК-модулин (белок), регулирующий связывание и определяющий сродство (аффинитет) медиатора к рецептору.

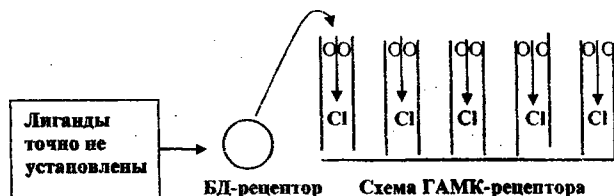


Рисунок 15 - ГАМК-эргический комплекс

ГАМК-рецептор представляет собою гетерогенную систему. Рецептор состоит из 5 субъединиц по два активных центра, регулирующих поступление хлора внутрь нервной клетки, понижая ее возбудимость.

Лучше переносятся БД без активных метаболитов и водорастворимые. Последние выявлены у хлордiazепоксида, diaзепамa, медазепамa, нитрозепама, триазолама. Липофильные (diazепам) быстро проникают через ГЭБ и быстрее оказывают психотропное действие (подавляет). ЛС хуже растворимые в липидах (лоразепам, оксазепам) действуют более медленно, но более длительно. С возрастом, при болезни печени Т-50 БД может возрастать в 2 раза, что ведет к кумуляции.

В настоящее время используется пароксетин. Это сбалансированное ЛС с преобладанием анксиолитических и седативных свойств. Т-50 = 21 час. С_{max} составляет 5 часов. Биотрансформируется печенью и выводится преимущественно с желчью. ЛС избирательно блокирует обратный захват серотонина (антидепрессант).

Показания: при патологическом страхе; напряжении; для потенцирования анальгезирующих средств.

Противопоказания: печеночная и почечная недостаточность; судорожный синдром или эпилепсия в анамнезе; сахарный диабет; беременность и кормление грудью.

Побочные реакции: сонливость; снижение либидо; сухость во рту; тошнота и рвота; потеря аппетита.

Гидроксизин (атаракс) — один из первых антигистаминных ЛС. Он оказывает выраженное седативное, анксиолитическое, М-холинблолирующее и противорвотное действие. Вызывает атропиноподобные ПР: сухость слизистых оболочек, нарушение мочеиспускания у лиц с ДГПЖ, запоры, тахикардию, нарушение зрения.

Афобазол — не бензодиазепиновый анксиолитик, является тормозящим мембранным модулятором ГАМК-А-рецепторного комплекса. Обладает анксиолитическим (противотревожным) и легким стимулирующим эффектами; уменьшает или устраняет тревогу, напряженность и следовые соматические (мышечные, сенсорные, с/с, дыхательные и ЖКТ) нарушения и вегетативные изменения (сухость во рту, потливость, головокружение). ЛС устраняет: тревогу, раздражительность, плаксивость, чувство беспокойства и страха; улучшает память, увеличивает способность концентрации внимания. Назначается по 5-10 мг по табл. 3 раза в сутки 3-4 недели. Эффект появляется на 5-7 день, максимальный — через 1 месяц. У ЛС нет зависимости и синдрома отмены. По анксиолитическому действию не уступает diaзепаму, но лишен седативного, миелорелаксантного эффекта, а есть активирующее влияние.

В хирургической практике в РБ чаще используется мидазолам (дормикум) с коротким Т-50 (2 часа) и вызывающим непродолжительную (до 6 часов) ретроградную амнезию, обладает низким токсическим эффектом. Применяется:

- для длительной седации в интенсивной терапии;
- для седации при диагностических или лечебных процедурах под местной анестезией или без неё;
- для вводного наркоза перед интубационным или комбинированным наркозом (вводится парентерально).

Мидазолам устраняет:

- состояние тревоги;
- чувство страха;
- психоневрологическое напряжение;
- избыточную суетливость;
- восстанавливает эмоциональное поведение;
- стабилизирует ВНС.

Как снотворное ЛС относится к ЛС короткого действия (Т-50 составляет 1,5-3,5 часа) и принимается внутрь.

В анестезиологической практике ЛС вводят в/м или в/в (эффект наступает соответственно через 15 и 5 мин). При в/в введении может развиваться угнетение дыхания и нарушение кровообращения. При применении осуществляется мониторинг этих функ-

ций, при необходимости проводят ИВЛ и др. (флумазенил). При приеме per os возможны парадоксальные реакции (агрессивность, судороги и др.).

При передозировке БД вводится антидот - флумазенил, конкурентный блокатор БД репепторов. Вводится в/в на 5% глюкозе или на 0,9% NaCl, в анестезиологии по 0,2 мг в течение 15 секунд, при необходимости добавляют еще 0,1 мг и через 60 секунд до суммарной дозы 2 мг.

Побочные реакции флумазенила: приливы крови к лицу, чувство страха, сердцебиение (при быстром введении), судороги (если в анамнезе эпилепсия), симптомы бензодиазепиновой абстиненции.

Различают транзиторную (длительность до 2-х недель) и хроническую бессонницу (длительность более 3-4 недель).

Первая может возникать при:

- соответствующей окружающей обстановке;
- смене привычного образа жизни;
- острых эмоциональных стрессах.

Различают четыре поколения снотворных:

1. Барбитураты, действующие на аллостерический центр ГАМК, сильное действие, большая зависимость.

2. Бензодиазепины: мало нарушают структуру сна. Меньше лекарственная зависимость, нет выраженных ПЭ: чаще используют нитрозепаи, флунизепам.

3. Золиклон (имован, соннат, золпидем), показаны при затруднении засыпания, раннее или ночное пробуждение, нарушение сна при психических расстройствах.

Хроническая бессонница может быть первичной и вторичной из-за боли, одышки и т.д. Вторичная бессонница лечится путем устранения причины. Для медицины более актуальна первичная бессонница. По ЭКГ различают 5 стадий сна: I - дремота, II - засыпание, III-IV - стадия медленных волн (глубокий сон) и V стадия - стадия быстрых движений глазных яблок.

У пожилых лиц и у стариков, прежде всего нарушения затрагивают III-IV стадию: укорачивается продолжительность волн и снижается их амплитуда. Обычно лечат такую бессонницу БД, но при наличии храпа и апноэ эти ЛС не рекомендуют из-за возможного угнетения дыхания и расслабления дыхательных мышц.

При ранней бессоннице (нарушение засыпания) показаны БД с коротким T-50 (мнее 5 часов): триазолам (халцион), мидазолам (дормикум) с T-50 2-3 и 2 часа соответственно.

При средней бессоннице (поверхностный, прерывистый сон) назначают БД с T-50 более длительным (10-25 часов): тазепам (оксазепам), темазепам (согнопам), лоразепам, медазепам.

При поздней бессоннице (сон значительно короче физиологического в зависимости от возраста) показаны БД с длительным T-50 (свыше 25 часов): нитразепам (радедорм, знуоктин), флунизепам, бромазепам, диазепам, клоназепам и др.

При наличии периодов апноэ (больной не дышит) на фоне храпа рекомендуют трициклический седативный антидепрессант кломипрами (анафранил), при синдроме «беспокойных ног» оптимальным ЛС будет клоназепам.

Бессонница на фоне церебрального атеросклероза требует комбинированного лечения: гипнотики (или седативные антидепрессанты) с цереброваскулярными средствами: винпоцетин (кавинтон), ницерголин (сермион), циннаризин (стугерон). При кошмарных сновидениях можно назначать тиоридазин (сонапакс). При упорной не поддающейся бессоннице добавляют нейролептики. Лучше назначать снотворные дробно, иногда прерывисто, не чаще 3-х раз в неделю и не более 4 недель. У пожилых лиц БД дозу уменьшают примерно на 50%. Соблюдать правило «минимальной достаточности».

Клинико-фармакологические требования к снотворным:

- не нарушать физиологии сна;

- не иметь зависимости (психической и физической);
- не иметь привыкания;
- не иметь последствия.

Из короткодействующих БД триаололам вызывает наибольшее количество ПР (усиление тревоги, агрессивности, нарушения памяти, ретроградную амнезию и т.д.) поэтому чаще используют снотворные третьего поколения, производные из группы имидазопиридинов - золпидем и пиролопиразина (зопиклон). Основными особенностями являются: более физиологический сон; быстрое засыпание; короткий Т-50 (1,4-6 часов); мало выраженное общеугнетающее действие на миорелаксацию и нарушение работоспособности.

Зопиклон (соннат) непосредственно связывается с макромолекулярным хлоринным комплексом, регулируемым ГАМК. Увеличение поступления хлора в клетку вызывает гиперполяризацию мембраны и соответственно, сильное торможение нейрона. Золпидем избирательно взаимодействует с ω_1 рецепторами, облегчая ГАМК-эргическую передачу. В отличие от БД зопиклон и золпидем связываются только с центральными БД-рецепторами и не обладают сродством к периферическим БД-рецепторам.

Клинические особенности зопиклона:

- укорачивает время засыпания;
- уменьшает число ночных пробуждений;
- увеличивает продолжительность сна;
- улучшает его качество;
- характерен центральный миорелаксирующий и противосудорожный эффекты.

Преимущества зопиклона (соната):

- лечение всех типов бессонницы;
- эффективно и быстро обеспечивает наступление сна;
- отсутствие психической и физической зависимости;
- отсутствие синдрома отмены;
- не вызывает вялости, снижения работоспособности после пробуждения;
- обеспечивает физиологическую структуру сна;
- не угнетает дыхания;
- имеет высокий профиль безопасности;
- доступная цена.

Зопиклон и золпидем быстро всасываются в ЖКТ, первый полностью, второй около 70%, C_{max} - 1-3 часа, Т-50 зопиклона - 3,5-6 часов, а золпидема - 1,4-4,5 часа.

Побочные реакции: дневная сонливость; головокружение; нарушение координации движений; сухость и горечь во рту, тошнота, рвота.

Побочные реакции БД:

- синдром отмены (через 7-10 дней приема);
- развитие зависимости (психической и физической);
- появление последствий;
- увеличивают секрецию жидкости в глазу, повышая внутриглазное давление;
- может дать парадоксальный эффект - возбуждение (зопиклон).

При лечении БД более 1 месяца дозу следует уменьшать постепенно (не более чем на 10% в сутки) для профилактики синдрома отмены. Назначать подряд не более 2 нед.

Синдром отмены проявляется появлением:

- тревоги;
- раздражительности;
- тремора;
- тахикардии;
- гиперрефлексии.

В последние годы вышло ряд постановлений и приказов относительно выписки рецептов на БД. Особенно «трагичным» стал приказ №51 от 28.12.2004. БД включены в список №3. Хотя они не ограничены для применения в медицинской практике, но есть юридический контроль над выпиской БД. Рецепты выписывают психиатры.

Относительно зопиклона имеются три постановления МЗ РБ:

1. Зопиклон является лекарственным средством выбора в терапии бессонницы (Приказ МЗ РБ №466 от 19.08.2005.).

2. Зопиклон не относится к психотропным средствам (Постановление МЗ РБ №52 от 28.05.2007.).

3. Зопиклон отнесен к основным лекарственным средствам РБ (Постановление МЗ РБ №65 от 16.07.2007.).

Иногда со снотворной целью назначают антигистаминные ЛС. Они редко дают синдром последствия, но может развиваться зависимость.

В настоящее время начали принимать снотворные IV поколения – мелатонин (мелаксен). Известно, что шишковидная железа (эпифиз) является основным ритмоводителем функций организма. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина. Поэтому, максимальный уровень мелатонина в эпифизе и крови у человека наблюдается в ночные часы, а минимальный – в утренние часы и днем. В последние годы появились убедительные доказательства нарушения экскреции генов циркадного ритма при старении. При старении функция эпифиза снижается, что проявляется, прежде всего, нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции. Кроме эпифиза, мелатонин секретируется сетчаткой и кишечником.

Если эпифиз уподобить биологическим часам организма, то мелатонин можно уподобить маятнику (В.Н. Анисимов, 2006), который обеспечивает ход этих часов и снижение амплитуды которого приводит к их остановке.

Выявлено ингибирующее воздействие мелатонина на канцерогенез молочной железы. Этот механизм рассматривается как на системном, так и на тканевом, клеточном и субклеточном уровне. При этом действие мелатонина препятствует процессам, ведущим к старению и раку. В частности, на системном уровне мелатонин снижает продукцию гормонов способствующих этим процессам и стимулирует систему иммунного надзора. Одновременно подавляется продукция свободных радикалов кислорода и стимулируется система антиоксидантной защиты. Мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса. Мелатонин замедляет процессы старения, ослабляет проявление болезней, ассоциированных с возрастом: болезни Паркинсона, Альцгеймера, сахарным диабетом и др. Мелатонин обладает антидепрессивным, анксиолитическим, герпротективными и другими эффектами. Мелатонин 3 мг (мелаксен) уникальное ЛС для нормализации сна, не вызывает привыкания и зависимости, нормализует и восстанавливает сон, регулирует суточные биоритмы, повышает работоспособность, улучшает психо-эмоциональное состояние, повышает устойчивость к стрессу. Назначается по ½ – 1 табл. за 40 мин до сна.

В целом, биологические эффекты мелатонина включают:

- снотворное действие;
- гипотермическое;
- антиоксидантное;
- противораковое;
- адаптогенное;
- синхронизационное.

Максимальный синтез мелатонина происходит в темноте. Концентрация мелатонина в крови ночью в 2-4 раза выше, чем днем, на структуру сна влияет мало, но ускоряет засыпание и нормализует циклы «сон-бодрствование». Хорошо работает при биоритмологических сдвигах (смена работы, перелёты через часовые пояса).

Антидепрессанты в общей врачебной практике применяются значительно реже, чем вышеприведенные лекарственные средства, особенно БД.

Механизм действия антидепрессантов заключается в увеличении в нейрональных синапсах моноаминов (главным образом серотонина) или путем торможения фермента моноаминоксидазы (МАО), или блокадой редепонирования моноаминов. Первая группа лекарственных средств применяется редко.

По клинико-фармакологическим особенностям различают:

- седативно-антидепрессантную группу;
- группу, устраняющую депрессию;
- группу, активирующую психосоматику.

Вне психиатрической практики принимается седативно-антидепрессантная группа: первый эффект наступает через несколько дней, второй – через 2-3 недели. Из этой группы наиболее популярен трициклическое лекарственное средство **амитриптилин**. Из-за своих холинолитических свойств амитриптилин может вызвать сухость во рту, нарушение аккомодации, повышать внутриглазное давление, нарушать мочеиспускание при ДГПЖ и даже он способен нарушать мышление. Имеет неблагоприятное взаимодействие с нитратами, т.к. часто терапевты назначают амитриптилин при ИБС. В настоящее время практически не используется, а чаще назначается **пароксетин**. На сегодняшний день пароксетин (рекатин R) является лучшим выбором в лечении тревожных расстройств. В отличие от анксиолитиков не даёт седативного эффекта, нарушения памяти, не развивается зависимость. Назначается 1 раз в день. Эти данные показаны на основе клинических исследований.

Показания к назначению антидепрессантов: невротически угнетенное состояние на фоне соматической патологии.

Психостимуляторы. Эта группа ЛС в большей степени влияет на функцию ЦНС, по сравнению с предыдущей группой. Психостимуляторы, наряду с блокадой редепонирования моноаминов (прежде всего норадреналина), дополнительно вытесняют их из депо в пресинаптическом отделе.

Психостимуляторы подразделяются на несколько групп:

- амфетамины (фенамин);
- сиднонимины (сиднофен, мезокарб);
- производные метилксантина (кофесин).

Показания к назначению:

- астения;
- абстинентный синдром;
- в педиатрии при задержке умственного развития;
- при энурезе.

Нейрометаболические стимуляторы. Ноотропы внедрены в практику в 1970 г. В 1972 г. Жуждеа предложил данный термин – от греческого «ноэ» - мышление, разум, «трос» - стремление, средство.

ЛС улучшают ассоциативные связи с ЦНС. Ноотропы (ноотропил, пирацетам) действуют через ГАМК-эргическую систему и рассматриваются как циклические аналоги ГАМК, однако с другим механизмом обмена.

Аминолон и оксibuтират натрия – это ГАМК-эргические средства, кроме тормозного, оказывают антигипоксическое действие.

Побочные реакции редки, в дебюте применения могут вызвать небольшую стимуляцию.

Показания к назначению:

- в неврологической практике;
- в геронтологии;
- при абстинентном синдроме;
- в педиатрии.

Эффективность церебролизина при патологии головного мозга не доказана, есть данные об ухудшении кровообращения с нарушением обменных процессов в зоне ишемии или повреждения. Требуются дальнейшие клинические исследования.

Тестовое задание к главе 11

1. Определите использование анксиолитиков:
 - а) в анестезиологии
 - б) в акушерстве
 - в) в неврологической практике
 - г) все верно
2. Факторы риска, повышающие риск развития зависимости от анксиолитиков. Выделите ошибочный ответ:
 - а) у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем
 - б) при самостоятельном повышении дозы
 - в) длительность приема менее 2-х месяцев
 - г) длительность приема более 2-х месяцев
3. Новый российский анксиолитик (афобазол) отличается от классических ЛС. Укажите на ошибочный эффект:
 - а) нет синдрома отмены
 - б) выписывается на обычном рецепте
 - в) отсутствует психическая и физическая зависимость
 - г) не принимать на фоне употребления алкоголя
4. Выделите ошибочную особенность снотворных ЛС III поколения (зопиклон, золпидем):
 - а) связывается только с центральными рецепторами
 - б) взаимодействуют с периферическими рецепторами
 - в) не нарушает физиологию сна
 - г) не вызывает зависимости
5. Выделите ошибочный ответ относительно мелатонина (мелаксена):
 - а) регулирует суточные биоритмы (восстанавливает нормальный сон)
 - б) не вызывает привыкания, зависимости
 - в) снижает работоспособность
 - г) улучшает психо-эмоциональное состояние
6. Другие биологические эффекты мелатонина. Есть ли неверный ответ:
 - а) антиоксидантное действие
 - б) адаптогенное действие
 - в) противоопухолевое действие
 - г) замедляет проявление болезней ассоциированных с возрастом
 - д) все верно
7. Мелатонин:
 - а) ингибирует процессы, ведущие к старению и развитию рака (снижение продукции гормонов способствующих этому, а также путем стимуляции иммунного надзора)
 - б) подавляет продукцию свободных радикалов кислорода (антиоксидантное действие)
 - в) тормозит пролиферацию клеток и повышает уровень апоптоза
 - г) замедляет процессы старения и ассоциированных с возрастом болезней
 - д) все верно
8. Оптимальные условия для назначения мелатонина в качестве снотворного ЛС:
 - а) при сменной работе
 - б) при перелетах через часовые пояса
 - в) при невротическом состоянии
 - г) при инверсии цикла «сон-бодрствование»
 - д) снижает устойчивость к стрессу
 - е) все верно
9. Укажите на ошибочный ответ, который рекомендуется для уменьшения абстинентного синдрома при длительном применении бензодиазепинов и их отмене:
 - а) снижение дозы постепенное (4-5 дней)
 - б) снижение дозы постепенное и медленное (2-6 недель)
 - в) назначение БАБ
 - г) меры коррекции социального характера
10. Выделите ошибочное показание к назначению афобазола:
 - а) при бессоннице
 - б) при тревожных расстройствах
 - в) неврастении
 - г) при расстройстве адаптации

Глава 12

Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз

Установлено, что процесс гемостаза включает четыре последовательных этапа:

1. Локальная вазоконстрикция, что способствует увеличению концентрации тромбоцитов и других коагулирующих факторов.
2. Аггезия и агрегация тромбоцитов, ведущие к образованию тромбоцитарного тромба.
3. Активация свертывающей системы крови с выпадением фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб.
4. Восстановление кровотока, удаление тромбоцитарных масс с помощью механизма фибринолиза.

Неповрежденный эндотелий сосудов препятствует образованию тромботических агрегантов. В эндотелии сосудов, а также в тромбоцитах и в плазме крови имеются 2 группы факторов:

1. Препятствующие образованию тромба и агрегантов.
2. Способствующие свертыванию крови.

Первая группа факторов.

1. В физиологических условиях тромбоциты имеют одинаковый отрицательный заряд, и они отталкиваются друг от друга.
2. Эндотелиальные клетки синтезируют и секретируют в кровоток минимум два фактора – простациклин (Pgl_2) и эндотелий зависимый фактор расслабления (NO).
3. На внутренней поверхности эндотелиальных клеток располагается АДФ-аза, расщепляющая АДФ до АМФ. Если первый является сильнейшим индуктором агрегации тромбоцитов, то второй – ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов.
4. На эндотелиальных клетках расположен гликопротеид (тромбомодулин), который может связывать тромбин, образующийся на внутренней поверхности сосудов.
5. На эндотелиальных клетках обнаружен гепарин и гепариноиды, которые при наличии антигембина III инактивируют один из ключевых факторов свертывающей системы крови – тромбин (фактор IIa).

6. И, наконец, эндотелиальные клетки синтезируют активаторы плазминогена.

Из индуцирующих свертывание крови факторов следует отметить:

1. Липопротеид (тканевой тромбопластин), синтезируется эндотелиальной клеткой и является индуктором внешнего пути свертывания крови (поступает в кровь при повреждении эндотелия).
2. На мембране тромбоцитов имеются гликопротеидные комплексы, играющие роль рецептора для коллагена, фибриноектина и др.; происходит связывание гликопротеидных комплексов с компонентами эндотелиального матрикса, что способствует адгезии тромбоцитов к стенке сосудов в месте повреждения.
3. Эндотелиальные клетки синтезируют фактор Виллебранда (ФВ), поступающий в кровь и в субэпителиальное пространство. В крови ФВ циркулирует с VIII фактором свертывания системы крови. Для адгезии тромбоцитов требуются оба фактора.

После адгезии тромбоцитов происходит их конформация, повышается их функциональная активность под влиянием коллагена, тромбина, эпинефрина, через специфические рецепторы на тромбоцитах. Активация тромбоцитов опосредуется ионами Ca^{2+} , изменяется форма их, стимулируется синтез тромбоксана (A_2), происходит активация гликопротеидных комплексов IIb/IIIa, служащих рецепторами для ФВ и фибриногена. В итоге образовавшийся тромбоцитарный агрегат представляет собою соединенные друг с другом молекулами фибриногена активированные тромбоциты, прикрепленные с помощью ФВ к субэндотелиальным структурам в месте повреждения эндотелия сосудов.

На внешней стороне мембраны тромбоцитов значительно повышается концентрация фосфолипидов, которые у активированных тромбоцитов выступают в качестве одного из основных кофакторов активации свертывающей системы крови (ССК).

Последовательность активации факторов известна из физиологии и других базовых предметов. В конечном итоге, свертывающая система крови с помощью X фактора превращает протромбин в тромбин. Последний стимулирует превращение фибриногена в фибрин и, с другой стороны, выступает в роли индуктора агрегации тромбоцитов, т.е. играет важнейшую роль в саморегуляции ССК по механизму положительной и отрицательной обратной связи. ГП IIb/IIIa на мембранах тромбоцитов могут связывать фибриноген, фибринонектин, ФВ

Тромбоцитарный агрегат (тромб) может остановить кровотечение в капиллярах и мелких венах, но прочность его небольшая. Фибринолиз – последний этап в процессе СК. Для воздействия на тромбозаз используются:

- антиагреганты;
- антикоагулянты;
- фибринолитики.

В связи с поливалентным механизмом агрегации тромбоцитов к настоящему времени используются не менее пяти групп антиагрегантов с различной степенью доказательности их эффективности.

Различают:

- ингибиторы ЦОГ (аспирин)
- ингибиторы P2y-рецепторов АДФ (тиклопидин, клопидогрел; АДФ – мощный агрегант, АМФ – мощный антиагрегант)
- ингибиторы ГП IIb/IIIa-рецепторов тромбоцитов (абиксимаб, эптифибатид, тирофибан)
- ингибиторы ФДЭ (пентоксифиллин)
- ингибиторы аденозиндезаминазы (дипиридамол)

К настоящему времени многочисленными контролируруемыми исследованиями доказана эффективность аспирина и клопидогреля (75 мг/сутки). Аспирин в дозе 75-325 мг/сутки необратимо блокирует агрегацию тромбоцитов посредством ингибирования синтеза тромбоксансинтетазы. Восстановление агрегации происходит в течение около 7 дней – т.е. при поступлении в кровоток новых тромбоцитов.

При установлении диагноза инфаркт миокарда – аспирин назначают немедленно в дозе 160-325 мг однократно (таблетку следует разжевать для ускорения эффекта), а затем по 75-100 мг/сутки.

Клопидогрел сразу назначается в дозе 150-300 мг (однократно), а затем по 75 мг/сутки. При остром коронарном синдроме назначается нагрузочная проба клопидогреля (300 мг и уже есть публикации применения 600-900 мг). Тройная антиагрегантная терапия (аспирин+клопидогрель+абиксимаб) оказалась более эффективной при наличии атеротромбоза.

Аспирин начинает действовать через 5 мин., C_{max} – 30-40 мин. Ежедневно восстанавливается 10% тромбоцитов, а 20% достаточно для нормального гемостаза.

Побочные реакции аспирина изложены в разделе «Клиническая фармакология НПВС».

У части пациентов с атероматозом (5-70%) аспирин не предупреждает сердечно-сосудистые осложнения. Механизм этого не выявлен. Есть предположения, что это зависит от полиморфизма и/или мутации гена ЦОГ-1, от образования тромбоксана A_2 в макрофагах и эндотелиальных клетках посредством ЦОГ-2, полиморфизмом ГП IIb/IIIa, конкуренции с НПВС за связывание с ЦОГ-1 тромбоцитов, активация тромбоцитов другими путями, не блокируемые аспирином.

Из группы тиклопидинов, в связи с медленным наступлением антиагрегантного эффекта и развитием опасных осложнений, само первичное ЛС тиклопидин вытеснен из

клиники клопидогрелем (по 75 мг 1 раз в сутки). Пациентам, перенесшим АКИШ, с сопутствующим СД, а также в некоторых других случаях, вместо аспирина сразу назначают клопидогрел. Следует отметить, что этот антиагрегант не ослабляет полезные эффекты иАПФ и диуретиков, реже возникают геморрагические осложнения.

Показания:

- при непереносимости аспирина. Есть данные, что клопидогрел на 26% эффективней аспирин (на это указывает производитель).

В настоящее время изучается комбинация аспирина с клопидогрелем при наличии атеротромбоза (стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, перемежающаяся хромота), при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда и при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях. Лечение продолжается минимум 9-12 месяцев.

Все больше сообщений о том, что обязательными компонентами комбинированной антитромбоцитарной терапии являются аспирин+клопидогрел. В острых ситуациях целесообразно использовать блокаторы ГП IIb/IIIa (нагрузочная доза 600 мг/сутки клопидогреля однократно). Последние опосредуют взаимодействие между тромбоцитами на заключительном этапе их агрегации при воздействии практически любого активатора.

Первым антагонистом ГП IIb/IIIa-рецепторов стал абиксимаб – фрагмент «очеловеченного» мышиного моноклонального антитела (химерные антитела: Fав-фрагмент мышиного, а Ig человеческого происхождения) с высокой аффинностью к этому рецептору. Действие продолжается длительно, но с коротким периодом жизни моноклональных антител в плазме. Угнетение функции тромбоцитов сохраняется несколько дней и даже недель после прекращения приема.

Абиксимаб (создан в начале 90 гг. XX ст.) является «химерным» моноклональным антителом. Получен биотехнологическим методом путем сочетания Fав-фрагмента мышиных антител с Ig-человека. Специфически необратимо связывается с ГП IIb/IIIa-рецепторами тромбоцитов (конформационные изменения связывающего аргинин-глицин-аспаргинатного участка рецептора), препятствуя тем самым фиксации на этих рецепторах фибриногена, фактора Виллебранда и др. адгезивных молекул, тем самым проявляя антиагрегантное (антитромботическое) действие на последнем этапе формирования тромба.

Клинические исследования ГП IIb/IIIa-рецепторов показали равную антитромботическую активность абиксимаба у пациентов с ОКС и во время коронарной ангиопластики (ЧТКА; имеются доказательства). Относительно АКИШ, то такие доказательства пока отсутствуют (по состоянию на 2008 г.). Могут увеличить риск кровотечения по сравнению с плановыми операциями у пациентов в течение 12 часов после приема.

Пентоксифиллин применяется при лечении заболеваний периферических сосудов. Выявлено, что ЛС влияет на уровень цитокинов (ФНОα). Данное ЛС начали принимать при заболеваниях легких (саркоидоз, ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулез). Окончательные результаты должны появиться в будущем.

Пентоксифиллин по химической структуре близок теофиллину и теобромину. Блокирует ФДЭ и аденосиновые рецепторы.

Пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови:

- уменьшает агрегацию тромбоцитов и способствует их дезагрегации;
- повышает эластичность эритроцитов;
- уменьшает вязкость крови;
- подавляет тромбообразование;
- усиливает фибринолиз;
- расширяет сосуды и увеличивает снабжение тканей кислородом.

Показания:

- нарушение периферического кровообращения;
- дисциркуляторная энцефалопатия, ишемическом инсульте;
- трофические нарушения кожи и подкожной клетчатки;

- острое нарушение проходимости центральной сетчатки глаза, функциональное нарушение слуха;

- диабетическая нейропатия и ангиопатия.

Имеются сведения (2005 г.), что пентоксифиллин увеличивает эффект базисной терапии в 1,5-2 раза. Принимается по 200-400 мг 2-3 раза в сутки. При незаживающих язвах в сочетании с полливалентными флеботониками назначают пентоксифиллин по 1200 мг/сутки. Быстро купируется боль, уменьшается отечность и гиперемия параульцерозных тканей, уменьшается экссудация – все это способствует появлению активной грануляции ткани и эпителизации язвенного дефекта. При атеросклерозе пентоксифиллин оказывает на эндотелий протективное действие, которое сопровождается снижением активности VIII фактора свертывания крови, снижением концентрации фибриногена и торможением выброса фактора Виллебранда.

Побочные реакции пентоксифиллина: диспепсия, головная боль, головокружение, расстройство зрения, скотома, судороги, тахикардия, стенокардия, аритмия, кожно-аллергические реакции, снижение АД (при парентеральном введении). В последнее время выявлено, что пентоксифиллин снижает уровень цитокинов (ФНО α). Его начали применять при саркоидозе, туберкулезе, бронхиальной астме, ХОБЛ.

Дипиридомол (курантил) не нашел должного применения как агрегант из-за низкой эффективности и ПР. В США его не относят к обязательным ЛС для лечения ИБС.

Дипиридомол, ингибирующий захват тканями аденозина, потенцирует его действие:

- угнетает AV проводимость, уменьшает сократимость миокарда, повышает тонус бронхов через аденозиновые A₁-рецепторы;

- расширяет коронарные сосуды, угнетает агрегацию тромбоцитов через аденозиновые A₂-рецепторы.

Показания к назначению антиагрегантов:

- нестабильная стенокардия (с гепарином);

- инфаркт миокарда;

- при функциональных и органических нарушениях кровообращения в конечностях (болезнь Рейно, Бюргера-Винивартера, облитерирующий эндартерит, атеросклероз, диабетическая ангиопатия, эритремия);

- при трофических язвах на поздних стадиях атеросклероза;

- посттромбофлебитический синдром;

- лечение и профилактика некоторых форм тромбозов и эмболий;

- пентоксифиллин – при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ишемического типа, диабетическая нефропатия.

Антикоагулянты прямого действия подразделяются на:

а) нефракционированный гепарин (НФГ)

б) ЛС низкомолекулярного гепарина и фондапаринуко (Арикстра), ЛС гирудина.

Естественный гепарин по структуре гетерогенен, является смесью фракций гликозаминогликанов (мукополисахаридов) с молекулярной массой в среднем 12000-16000 дальтон. ЛС (коммерческое ЛС) получают из слизистой оболочки кишечника или из легких крупного рогатого скота. Вырабатывается тучными клетками.

Основным свойством гепарина является его антикоагуляционное (антитромботическое) действие, которое объясняется способностью его высокомолекулярных цепей ингибировать ключевой фермент свертывания крови – тромбин через его кофермент – анти-тромбин III (АТ-III). Связываясь с антитромбином III гепарин увеличивает его активность в 700 раз. Активированный анти-тромбин III подавляет сериновые протеазы – факторы свертывания IIa, VIIa, Xa, XIa, XIIa. Гепарин в больших дозах инактивирует образовавшийся в избытке тромбин, предупреждает превращение фибрина из фибриногена, умеренно снижает агрегацию тромбоцитов. Для инактивации тромбина необходимо связывание гепарина с анти-тромбином III. Образование такого комплекса возможно лишь при на-

личин в молекуле гепарина не менее 18 пентасахаридных остатков. При инактивации фактора Ха гепарин взаимодействует лишь с АТ-III.

Гепарин обладает умеренным гиполипидемическим эффектом: уменьшает холестерин и триглицериды вследствие активации липопротеидлипазы.

Гепарин:

- подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, эритроцитов, снижает сосудистую проницаемость (снижает активность гиалуронидазы), стимулированную эндогенными факторами (гистамином, брадикинином и др.);

- улучшает коллатеральное кровообращение;

- обладает спазмолитическим эффектом;

- является физиологическим антагонистом гистамина, серотонина, АКГТ, альдостерона (уменьшает отеки);

- тормозит реакцию анти- антитело, снижает активность комплемента;

- усиливает окислительное фосфорилирование в сосудистой стенке и костном мозге;

- в больших дозах снижает лейкоциты и тромбоциты;

- увеличивает количество ретикулоцитов, лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов;

- усиливает функцию ЩЖ, подавляет связывание тироксина с белком.

В целом, кроме антикоагулянтного действия гепарин обладает антисклеротическим, анагезирующим, противовоспалительным, иммуносупрессивным, гипогликемическим и диуретическим эффектами.

Гепарин не всасывается из кишечника, не проникает через плаценту и в молоко матери. Метаболизируется в печени, почках, соединительной ткани до урогопарина с низкой антикоагулянтной активностью. Гепарин вводят в/в, в/м, п/к.

Т-50 гепарина - 1-2 часа. Он интенсивно захватывается эндотелиальными клетками и клетками мононуклеарно-макрофагальной системы, подвергается воздействию N-десульфамидазы и гепаридазы тромбоцитов.

Риск кровотечения при применении гепарина увеличивается при:

- прерывистом введении в больших дозах;

- в/в введении;

- длительном применении (более 2-3 нед.).

Профилактическое применение гепарина 2 раза в сутки не вызывает тяжелого геморрагического синдрома.

Показания к назначению гепарина:

- обширный инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ;

- профилактика и лечение венозных тромбозов и эмболий;

- ТЭЛА;

- повторный инфаркт миокарда, СН, аневризма сердца, пожилые пациенты и др.;

- артериальная тромбоэмболия у лиц с пороками сердца;

- фибрилляция предсердий;

- ДВС-синдром;

- протезирование клапанов;

- гепарин - средство выбора для лечения ТЭ у беременных.

В 1 мг стандарта гепарина содержится 130 ЕД (1 ЕД равна 0,077 мг). Практически активность ЛС составляет не менее 120 ЕД/мг. При однократном введении в/в угнетение свертывания начинается почти тот час же и продолжается 4-5 часов. При в/м - через 15-30 минут и длится до 6 часов, при п/к - соответственно через 40-60 минут и до 8 часов. Наиболее устойчивый эффект наблюдается после в/в введения, а п/к гепарин лучше использовать для профилактики.

Действие гепарина контролируется анализом мочи (эритроциты), временем свертывания (лучше активированное частичное тромбопластиновое время) в первые 7 суток не реже 1 раз в 2 дня, даже 1 раз в 3 дня. АЧТВ должно быть увеличено в 1,5-2 раза, по последним рекомендациям - в 2-3,5 раза.

Режим дозирования гепарина зависит от вида патологии, величины АЧТВ, от цели (лечебная или профилактическая).

Однако оптимальная дозировка достигается под контролем коагулолога. АЧТВ увеличивать следует в 1,5-2 раза, в настоящее время в 2-3,5 раза.

Побочные реакции:

- геморрагический синдром, обычно возникает, если лечение продолжается более 2-3 недель при прерывистом введении больших доз;
- аллергические реакции (редко): артралгии, кожный зуд на 3-7 день;
- синдром отмены (повторный тромб);
- выпадение волос (из-за влияния на соединительную ткань), вплоть до обратимой алопеции, реже поседение волос.

Низкомолекулярный гепарин (НМГ; надропарин, далтепарин, эноксапарин и др.) получается из естественного высокомолекулярного гепарина. Сейчас предпочтение отдается эноксапарину, т.к. проведено значительно больше метаанализов эффективности и безопасности его применения, чем других НМГ. Все НМГ обладают выраженной активностью в отношении Ха и слабой в отношении IIa факторов. Анти Ха активность их более выражена, чем влияние на АЧТВ, что отличает НМГ от стандартного гепарина.

НМГ по сравнению с обычным гепарином (Таблица 76):

- большая способность инактивировать Ха фактор (более выраженное антитромботическое действие менее антикоагулянтное);
- высокая биодоступность и быстрое всасывание при подкожном введении (до 90%, а гепарина только 15-20%);
- более предсказуемое антикоагулянтное действие;
- антиагрегантный эффект выше;
- реже геморрагический синдром, тромбоцитопения;
- низкая аффинность к ФВ, что снижает влияние на клеточное звено гемостаза и значительно снижает риск развития гепариновой тромбоцитопении;
- более длительный Т-50, вводится 1-2 раза в сутки;
- можно использовать в профилактических целях;
- не требуется жесткого лабораторного контроля;
- выпускается в удобной упаковке в шприце по 20, 40, 60, 80 и 100 мг.

В связи с небольшой молекулярной массой (4-6 тысяч дальтон) НМГ внекоагуляционных эффектов не проявляют. Несомненно, что НМГ вытесняют из клиники классический гепарин (особенно в хирургии и ортопедии, для профилактики гемокоагуляции при гемодиализе при лечении ОПН и ХПН). В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, низкомолекулярные гепарины могут рассматриваться как равноценная альтернатива стандартному гепарину. Есть данные о некотором превосходстве эноксапарина перед обычным гепарином при лечении нестабильной стенокардии, другие НМГ в крупных международных рандомизированных исследованиях не показали своего превосходства. Исследования в США свидетельствуют о том, что применение НМГ может существенно уменьшить расходы здравоохранения.

В европейских рекомендациях по применению гепарина при гемодиализе приводятся доказательства его преимущества перед НМГ:

- безопасен (уровень доказательности А);
- имеет одинаковую эффективность с НФГ;
- простота использования (уровень доказательности С);
- улучшение липидного профиля (уровень доказательности В);
- снижение кровопотери (уровень доказательности С).

При ОКС применяют НМГ, тогда как непрямые антикоагулянты не назначают.

При гепариновых кровотечениях вводят антитод протамина сульфат – 1% - 1 мл струйно в течение 2 мин в/в из расчета, что 1 мг (75 ЕД) протамина сульфата нейтрализует

85 ЕД – 100 ЕД гепарина. При недавнем введении 10000 ЕД гепарина необходимо ввести 1% - 4-5 мл протамина сульфата в течение 10 мин. Протамина сульфат получают из спермы рыб (лосося). Он образует, стабильные комплексы с гепарином. НМГ не имеет полноценного антагониста, а протамина сульфат устраняет не более 60% их активности против X фактора.

При аллергии на протамин сульфат можно использовать метиленовый синий или толудиновый синий.

Новые прямые антикоагулянты

1. Селективные ингибиторы активированного фактора X:

Прототипом является гепарин натрия, в молекуле которого имеется участок пентасакхаридной последовательности (состоящих из трех участков), где происходит связь с антитромбином. Создан селективный ингибитор активированного фактора X (Ха) или синтетические пентасакхариды. В настоящее время применяется один представитель этой группы - фондапаринукс (ФП; арикстра®). Фондапаринукс связываясь с антитромбином и повышает ингибиторный потенциал последнего примерно в 300 раз. Взаимодействие антитромбина и фактора Ха необратимо, а молекула ФП освобождается и быстро связывается с новой молекулой антитромбина. Вводится п/к, биодоступность 100%, максимальная концентрация в плазме через 2 ч, T-50 = 17 часов. Не метаболизируется (Таблица 76).

Показания: профилактика тромбоза глубоких вен и ТЭ после ортопедических операций. Назначается не реже 1 раза в сутки, не ранее чем через 6 часов после операции (могут быть кровотечения). Длительность терапии 5-11 дней.

Побочные реакции: кровотечения развиваются в 2-3% случаях, редко – анемия, тромбоцитопения, артериальная гипотензия, диспепсия.

Фондапаринукс не влияет на основные параметры коагуляции (протромбиновое время, АЧТВ), поэтому мониторинг состояния свертываемости крови не проводят. Осуществляют контроль за уровнем Нв, количеством тромбоцитов, наличием микрогематурии.

Европейская и американская ассоциации кардиологов рекомендуют НМГ, фондапаринукс при инфаркте миокарда и профилактики ТЭЛА, а бивалудин – при инфаркте миокарда.

Таблица 76 – фармакокинетические параметры гепаринов и фондапаринукса

ЛС	Абсорбция из подкожного введения, %	T-50, часы	C _{max} (мин)	Молекулярная масса, в дальтонах	Механизм действия	Метаболизм	Методы контроля за безопасностью	Некоторые показания
Классический гепарин	15-20	1-4	3	10-16 тыс.	активирует АТIII в 700 раз	печень	АЧТВ, анализ мочи	по показаниям у беременных
НФГ	90	3-5		4-6 тыс.	ингибирует преимущественно фактор Ха	почки	тромбоциты	при ЧКВ, гемодиализе, в ортопедии, с/с заболеваниях
Фондапаринукс (арикстра)	100	17-21	25	-	селективный ингибитор Ха фактора	почки	Нв, тромбоциты, эритроциты в моче	есть риск тромбоза при проведении ЧКВ перед операцией и после назначается дополнительно НФГ

2. Прямые ингибиторы тромбина. Удлиняют АЧТВ. Проходят клинические испытания пероральные ЛС этой группы. Лепирудин – рекомбинантный гирудин.

Антикоагулянты непрямого действия.

Различают 2 группы:

- а) группа индандиона (фенилин);
- б) кумарин (неодикумарин, варфарин и др.).

Эти ЛС блокируют в печени эпоксид-К-редуктазу, коферментом которой является витамин «К». Нарушается синтез факторов II, VII, IX, X. Эффект наблюдается при увеличении протромбинового времени в 1,5-2,5 раза (30-50% протромбиновый индекс). В настоящее время используют варфарин.

Показания к назначению антикоагулянты непрямого действия:

- острый венозный тромбоз и эмболия легочной артерии (вместе с гепарином);
- послеоперационный тромбоз;
- в качестве дополнительного мероприятия при проведении хирургического или медикаментозного (тромболитического) лечения тромбоза, а также при электрической конверсии фибрилляции предсердий;

- рецидивирующий венозный тромбоз;
- повторная эмболия легочной артерии;
- наличие протезов сердечных клапанов или протезов сосудов (возможна комбинация с АСК);

- тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- при ФП, длительностью более 2-х суток.

При инфаркте миокарда варфарин назначают:

- распространенный инфаркт миокарда передней стенки ЛЖ;
- тромбоз ЛЖ;
- низкий сердечный выброс (увеличивается риск тромбоземболии);
- длительная неподвижность;
- фибрилляция предсердий.

С течением времени число показаний к непрямым антикоагулянтам уменьшается

Варфарин (Wisconsin Alumni Research Foundation) пришел на смену НПД фенилину (непрямой пероральный антикоагулянт) III поколения. Варфарин является производным гидроксикумарина, выделенным из сладкого клевера (при поедании которого в 1920 г. наблюдался массовый падеж крупного рогатого скота в США и Канаде).

Применение НПД пережило несколько волн широкого использования с последующим разочарованием. Последний бум применения этих лекарственных средств у пациентов с инфарктом миокарда (1960-70 гг.) совпал с ростом специфического осложнения — аутоиммунного синдрома Дресслера. После того как в 1990 годах резко ограничили (или прекратили) прием НПД при инфаркте миокарда этот синдром почти перестал выявляться.

С 1948 года варфарин используется в качестве крысиного яда. В 1951 г. после неудачной попытки одного матроса покончить жизнь с помощью варфарина, последним заинтересовались медики и в 1954 г. это вещество вошло в клинику как НПД. В 1956 г. был назначен варфарин при инфаркте миокарда президенту США Д.Эйзенхауэру.

За 1980-90 гг. по сравнению с монотерапией аспирином, варфарин не уменьшал летальность, частоту рецидивирования инфаркта миокарда, но увеличил частоту геморрагических осложнений (у 4,3%, тогда как при приеме плацебо в 1,1%). В то же время имеется достаточное количество более оптимистических данных применения варфарина у пациентов инфарктом миокарда, выполненных до 1990 г.: снижение смертности в среднем на 32% и частоты повторного инфаркта миокарда на 44% (однако достоверного снижения госпитальной смертности не выявлено). Поэтому в настоящее время придерживаются мнения, что варфарин показан при высоком риске ТЭО осложнений.

Назначая варфарин, врач должен помнить о возможности слишком резких колебаний МНО, что не характерно для индандионовых НПД. Резкое падение уровня протромбина при приеме НПД у лиц с патологией печени, геморрагическими диатезами, забо-

леваниями почек, даже любые перенесенные заболевания печени, желчных путей являются противопоказанием для назначения НПА.

Побочные реакции: Описаны редкие случаи синдрома отмены НПА, сопровождающегося тромбозом. На заре применения НПА описаны носовые, кишечные и почечные кровотечения, геморрагические панкреатиты, увеличение частоты разрыва миокарда. Описаны варфариновые некрозы кожи (обычно в начале лечения). В основе этого осложнения лежит врожденный дефицит эндогенных противосвертывающих протеинов С и S, а варфарин снижает их в первую очередь. Развивается парадоксальный рост коагуляции с массивными тромбозами, некрозами кожи и даже гангреной конечностей. Дефицит протеинов С и S может быть и приобретенным (при нефротическом синдроме, при приеме контрацептивов, при беременности, при заболеваниях печени, ДВС-синдроме). В целом, врожденный и приобретенный дефицит протеинов С и S наблюдается в 5-10%. Для профилактики тромбозов при применении варфарина следует назначать гепарин.

Варфарин редко вызывает кровотечение при назначении в больших дозах (в 10-20 раз выше обычных) в связи с дефектом рецепторов к ЛС. Варфарин является рацемической смесью – S-варфарин более сильный антикоагулянт. Оценивается по протромбиновому тесту, отражающему активность факторов II, VII, X. Может быть выражен, как протромбиновое время в секундах или протромбиновое отношение ($ПО = \text{время свертывания нормальной плазмы} / \text{время свертывания плазмы пациента} \times 100\%$) – 30-50%. МИЧ – международный индекс чувствительности; МНО – международное нормализационное отношение ($МНО = ПО^{МИЧ}$). Требуется удлинить МНО не менее чем в 2 раза. Сейчас МНО увеличивают в 2,0-3,5 раза (раньше в 1,5-2,5 раза; $МНО = 2-3$ низкий уровень антикоагуляции; 3-4 – высокий), МНО определяют каждые 3-5 дней, а позже 1 раз в месяц.

Фармакологическое взаимодействие варфарина наблюдается с метронидозолом, макролидами через снижение уровня метаболических ферментов в печени, тетрациклины снижают эндогенного источника витамина «К».

Изучаются другие антикоагулянты: альтернативный антитромбин – бивалордин, ривароксабан, дабигатрат. Возможно, они вытеснят варфарин, т.к. не требуют контроля МНО.

Важным преимуществом варфарина перед неодикумарином и фенилином является одноразовый прием в сутки. Эффект НПА проявляется на 3-5 день и после отмены продолжается ещё 3-5 дней (после неодикумарина – 2 дня). Клинических исследований больше проведено с варфарином.

Преимущества варфарина перед другими пероральными антикоагулянтами:

- более редкое развитие устойчивости;
- большая комплаентность – прием 1 раз в сутки;
- реже развиваются геморрагические осложнения;
- более стабильное воздействие на свертывание крови.

Недостатки: возможны резкие колебания МНО, чаще развиваются варфариновые некрозы кожи.

Побочные эффекты не прямых антикоагулянтов:

- кровотечения ~ у 20% пациентов;
- кожные некрозы в начале лечения. В основе их лежит подавление синтеза протеина С – естественного антитромботического фактора.
- токсические и аллергические ПР. Первые проявляются тошнотой, рвотой, поносом, иногда токсическим гепатитом, реже сосудистые явления (головная боль, головокружение). Вторые – крапивницей, лейкопенией, тромбоцитопенией, гемолизом, поражением почек с нефротическим синдромом.

Фибринолитики. Прямые (фибринолизин) и активаторы плазминогена (стрептокиназа, урокиназа, альтеплаза, тканевой активатор плазминогена - ТАП). При передозировке аминокaproновая кислота в 10-15 г/сутки в/в. Повторить через 4 часа. Per os 4-5 г., в затем каждые 4 часа по 1 г или в/в.

Если для тромболитической терапии (стрептокиназа, тканевой активатор плазминогена) при инфаркте миокарда имеется 4 показания, то противопоказаний существует более 20. Создано новое фибринолитическое средство - тенектеплаза. Это мутантная форма тканевого активатора плазминогена альтеплазы, созданная с помощью генной инженерии. ЛС эффективно, геморрагически безопасно, и не иммуно. Доказана эффективно при остром инфаркте миокарда.

ЛС, применяемые для остановки кровотечения.

Этамзилат действует на капилляры и тромбоциты без выраженного прямого влияния на коагуляцию вследствие антигальуронидазной активности и стабилизации аскорбиновой кислоты. Этамзилат препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки, повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость. Активирует ферменты тромбоцитов; стимулирует образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов; стимулирует выход тромбоцитов из депо; ускоряет (умеренно) образование тканевого тромбопластина; способствует увеличению скорости образования первичного тромба в пораженном сосуде и усилению его retrакции.

Этамзилат хорошо абсорбируется как при в/м, так и при пероральном назначении. С белками связывается слабо. Через 5 минут после введения в/в почками выделяется 20-30% дозы, а полностью выводится из организма через 4 часа.

Показания: parenхиматозные и капиллярные кровотечения в основе которых лежат ангио- и капилляропатии; вторичные кровотечения, связанные с нарушением функций и уменьшением количества тромбоцитов; снижение объема кровопотери во время операции и профилактики послеоперационных кровотечений.

Профилактика:

Фитоменадион - аналог витамина К₁. Per os быстро всасывается. C_{max} составляет 2-8 часов, продукты метаболизма выделяются с мочой и желчью. При кровотечениях при дефиците витамин К - зависимых компонентов системы свертывания (II, VII, IX, X) назначают по 0,01-0,02 г 3-4 раза (реже 6 раз) в сутки через 30 минут после еды под контролем протромбинового индекса. Чаше 2-5 дней, при заболеваниях печени и ЖКТ - 7-25 дней.

Викасол - синтетический аналог витамина К₃. Водорастворим, можно вводить парентерально, per os 0,015-0,03 г, в/м - 0,01-0,015 г. Принимают 3-4 дня, затем 4 дня перерыв. Затем повторяют прием.

Для местной остановки кровотечения из капилляров и parenхиматозных органов, носовых кровотечений и т.д. используют тромбин (используют марлевый тампон, пропитанный из ампулы тромбином).

Тестовое задание главе 12

1. Что рекомендуется назначать из непрямых антикоагулянтов при остром коронарном синдроме:
 - а) варфарин
 - б) фенилин
 - в) неодикумарин
 - г) любой из предложенных ЛС
 - д) никакой
2. Оптимальный эффект аспирина не наблюдается:
 - а) при стенокардии (стабильной и нестабильной)
 - б) при инфаркте миокарда
 - в) при остром коронарном синдроме
 - г) при хронической сердечной недостаточности
3. Длительный прием аспирина оправдан. Укажите ошибочный ответ:
 - а) при любом риске развития коронарных событий
 - б) при риске коронарных событий 1,5% и более в год
 - в) при имплантации стента
 - г) тахиформе фибрилляции предсердий
4. Укажите ситуации, когда клопидогрел назначается сразу вместо аспирина:
 - а) больным перенесшим АКИП
 - б) больные с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом
 - в) у лиц с АГ принимающих нАПФ и диуретики
 - г) при непереносимости аспирина
 - д) все верно
5. Какой из антиагрегантов проявляет антитромботическое действие на последнем этапе формирования тромба:
 - а) абциксимаб
 - б) аспирин
 - в) клопидогрел
 - г) аспирин+клопидогрель
6. Укажите на ошибочное отличие НМГ от стандартного гепарина:
 - а) большая способность инактивировать Ха фактор
 - б) значительно меньше действует на Ха фактор
 - в) при п/к введении биодоступность выше
 - г) Т-50 более длительный
 - д) выше антиагрегантный эффект
7. Фондапаринукс является селективным блокатором Ха фактора. Что неверно?
 - а) биодоступность 100% при п/к введении
 - б) требует регулярного контроля за АЧТВ и протромбиновым временем
 - в) ЛС не метаболизируется в организме
 - г) контроль при применении: количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, анализ мочи (микрогематурия)
8. Преимущества варфарина перед другими непрямыми антикоагулянтами. Выделите ошибочный ответ:
 - а) реже развивается устойчивость
 - б) более частые геморрагические осложнения
 - в) выше комплаентность
 - г) более стабильное воздействие на свертывание крови
9. Возможные причины фибринолитических кровотечений:
 - а) операция на поджелудочной железе
 - б) операция на легких
 - в) передозировка активаторов плазминогена
 - г) все верно
10. Показания к назначению варфарина при инфаркте миокарда (ИМ):
 - а) большой ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ)
 - б) тромбоз ЛЖ
 - в) низкий сердечный выброс
 - г) длительная неподвижность
 - д) все верно

Глава 13

Клиническая фармакология сахароснижающих и тиреотропных лекарственных средств

В настоящее время существует большой выбор лекарственных средств инсулина с различными фармакокинетическими характеристиками и пероральных сахароснижающих ЛС с разными механизмами действия. Это позволяет проводить индивидуальную коррекцию обменных процессов при любом типе сахарного диабета.

Инсулин – анаболический гормон, влияющий на ассимиляцию углеводов, белков. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. А-цепь содержит 21 аминокислоту, В-цепь – 30 аминокислот. А и В цепи соединены двумя дисульфидными мостиками, третий дисульфидный мостик формирует третичную структуру цепи А. Инсулин метаболизируется практически во всех тканях организма, но основной метаболизм осуществляется в печени, почках, поджелудочной железе и плаценте. Основной фермент разрушающий инсулин – глутатион-инсулин-трансгидрогеназа. Период полураспада инсулина – около 5 минут.

Механизм действия.

Инсулин стимулирует транспорт глюкозы через клеточные мембраны, в результате чего клетки получают субстрат для энергетического метаболизма и синтеза гликогена (энергетические запасы). Инсулин подавляет действие гормонов гипофиза, активацию надпочечников. Под воздействием инсулина происходит синтез белков и жирных кислот.

В условиях дефицита инсулина или низкой чувствительности рецепторов тканей к инсулину блокируется поступление глюкозы в мышцы и жировую ткань, снижается уровень глюкозы в клетках, ткани испытывают «энергетический голод». Включаются компенсаторные механизмы (контринсулярные гормоны), приводящие к увеличению глюкозы в крови, которая не может проникнуть в клетки тканей и включится в процесс образования энергии (энергетический дефицит или «голод среди изобилия»). Для обеспечения клеток энергией, с помощью контринсулярных гормонов (соматотропин, глюкагон, кортизол, катехоламины, кортикотропин), включается другой путь получения энергии. Активируется липолиз, жиры расщепляются до свободных жирных кислот (СЖК), которые становятся источником энергии для мышц.

Из СЖК также образуются кетоновые тела, которые становятся источником энергии для головного мозга.

Классификация группы инсулина.

Существуют четыре генерации инсулинов:

- ЛС первого поколения – ЛС животного происхождения (из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота) содержат примеси (пронинсулин, глюкагон, соматостатин, полипептиды) до 20%;
- ЛС второго поколения (монопиковые, содержание примесей составляет до 0,5%);
- ЛС третьего поколения (монокомпонентные – полностью очищенные);
- ЛС четвертого поколения – инсулин человека, полученный генноинженерным или полусинтетическим способом.

Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами. Бычий инсулин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотами (чаще возникают аллергические реакции), свиной инсулин – одной аминокислотой. Человеческий инсулин получают двумя способами – полусинтетическим (замена аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (генноинженерные технологии).

По длительности действия (Таблица 77) различают инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД), инсулины средней продолжительности действия (ИСД) и инсулины длительного действия (ИДД).

Таблица 77 – Длительность действия лекарственных средств инсулина

Вид инсулина	Начало действия	Пик действия, часы	Длительность действия, часы
инсулины ультракороткого (ИУД) и короткого действия (ИКД)			
инсулин аспарт	10-20 мин	1-3	3-5
инсулин глужизин	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин лизпро	10-20 мин	0,5-1,5	3-5
инсулин растворимый	30-45 мин	1-4	5-8
инсулины средней продолжительности действия (ИСД)			
инсулин-изофан	1-2 ч	4-12	10-24
инсулины длительного действия (ИДД)			
инсулина-цинк кристаллического суспензия	4-6 ч	16-18	20-36
инсулин гларгин	1-4 ч	5-24 «плато»	18-24
инсулин детемир	2-4 ч	3-14 «плато»	14-24

Дозирование осуществляется индивидуально с учётом суточного профиля гликемии и глюкозурии.

Цель оптимального подбора ЛС для инсулинотерапии – достижение максимальной компенсации не только углеводного обмена, но и других нарушений метаболизма. Дозу инсулина корректируют при изменении режима питания, повышении физической нагрузки, хирургических операциях, выраженном нарушении функции почек, беременности, лактации.

Показания к назначению:

- Сахарный диабет 1-го типа.
- Состояние прекомы или комы, осложнившее течение сахарного диабета (кетоацидотическая, лактацидемическая, гиперомолярная).
- Ювенильный сахарный диабет.
- СД 2-го типа, резистентный к пероральным сахароснижающим средствам.
- При наличии противопоказаний к пероральным сахароснижающим средствам.
- Беременность, лактация.
- Тяжёлые интеркуррентные сопутствующие заболевания.
- Оперативные вмешательства.

Побочные реакции:

- Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (после купирования анафилактического шока – смена инсулина).
- Гипогликемия (немедленно купировать приемом легко усвояемых углеводов, 60-80 мл 40% глюкозы).
- Липодистрофия (в этот участок вводится высокоочищенный человеческий или свиной инсулин).

Взаимодействие.

Усиливают гипогликемический эффект инсулина:

- Неселективные β -адреноблокаторы;
- Ингибиторы АПФ;
- НПВС;

Снижают гипогликемический эффект инсулина:

- ГКС;

- Пероральные контрацептивы;
- Тиазидовые диуретики;
- Гормоны щитовидной железы.

Предложены новые инсулины. В основном переходят на человеческий генноинженерный инсулин. Пятилетнее наблюдение за применением инсулина гларгин (лантус) доказало его безопасность. Введение один раз в сутки на фоне применения производных сульфанилмочевины является простым и эффективным путем быстрого и стабильного лечения СД 2 типа.

Пероральные сахароснижающие лекарственные средства.

Применяются для лечения сахарного диабета 2 типа (инсулиннезависимого), который не компенсируется диетическим питанием.

Классификация пероральных сахароснижающих ЛС.

1. ЛС повышающие секрецию инсулина (секретагоги - secretagogues):

- производные сульфанилмочевины (толбутамид, глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид, глимепирид);
- меглитиниды (натеглинид, репаглинид).

2. ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры):

- бигуаниды (метформин);
- тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон).

3. ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике (гликомодуляторы):

- ингибиторы α -глюкозидаз (акарбоза, меглитол).

4. ЛС, корректирующие «поступление глюкозы» с учетом гликемического контроля (инкретины):

- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1; эксенатид, лираглитид).
- ингибиторы дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4; ситаглиптин, видаглиптин).

Производные сульфанилмочевины.

- Повышают чувствительность рецепторов тканей к инсулину;
- Увеличивают инкрецию инсулина из β -клеток поджелудочной железы при повышении концентрации глюкозы в крови;
- Усиливают поглощение глюкозы клетками ткани и печени;
- Тормозят липолиз в жировой ткани и глюконеогенез в печени;
- Ингибируют инкрецию глюкагона.

Первая генерация: толбутамид, карбутамид, толазамид;

Вторая генерация (после 1968 г.): глибенкламид, гликвидон, хлорпропамид, глипизид, гликлазид (высокая фармакологическая активность, низкая токсичность, ангиопротективное действие, снижают холестерин крови и агрегацию тромбоцитов).

Третья генерация: глимепирид (модулирует физиологический процесс выброса инсулина в кровь).

Характеристика производных сульфанилмочевины представлена в Таблице 78. Чем больше длительность действия, тем меньше опасности длительного снижения уровня глюкозы в крови. Учитывая длительность действия, производные сульфанилмочевины принимают от 1 до 3 раз в сутки за 30-60 минут до еды.

Перевод пациентов, получавших инсулин на производные сульфанилмочевины возможен, когда глюкоза натощак составляет менее 11 ммоль/л. Начинают с максимальных доз с постепенным снижением до поддерживающих на фоне компенсации СД. Устойчивость клинического эффекта наступает в среднем к 5-7 дню терапии, реже к 14 дню. Снижение дозы следует начинать с вечернего приема.

Глимепирид (аморил) единственный представитель производных сульфанилмочевины 3-го поколения (2009 г). Терапия им обеспечивает управляемую гликемию, инсу-

лина секретируется столько, сколько необходимо для достижения и поддержания нормального уровня глюкозы крови.

Профилактика резистентности к производным сульфонилмочевины.

Периодическая смена ЛС или назначение инсулина короткими курсами (у больных СД 2 типа повышает специфичность связывания инсулина с тканевыми рецепторами, усиливает эффект эндогенного инсулина и восстанавливает чувствительность к производным сульфонилмочевины).

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа, который не компенсируется строгой диетой;
- Комбинация с инсулином при обоих типах сахарного диабета (глипизид используют при СД 1 типа длительностью не более 5 лет).

Таблица 78 – Характеристика производных сульфанилмочевины

МНН	Максимальная суточная доза, г	Частота приема	T50, часы	Начало эффекта	Длительность действия, часы	Метаболизм	Примечание
Толбутамид	1,5	2-3	5-6	1 час	6-12	печень	применяют при сопутствующей ХПН
Глибенкламид «золотой стандарт»	0,015	1-2	3-5	1,5 час	18-24	печень 50% почки 50%	при клиренсе креатинина <30 дозу снижают
Глипизид	0,045	1-2	3-7	от 30 минут	16-24	почки 88% ЖКТ 12%	при ХПН дозу снижают
Гликвидон	0,120	2-3	3-4	60-90 минут	8-18	почки 5% ЖКТ 95%	действие усиливает физическая нагрузка

Абсолютные противопоказания к монотерапии производными сульфонилмочевины

- СД 1 типа;
- Тяжелые формы СД;
- Состояние прекомы и комы;
- Почечная и печеночная недостаточность;
- Лейкопения, тромбоцитопения;
- Предоперационная подготовка;
- Детский возраст;
- Беременность.

Относительные противопоказания к монотерапии производными сульфонилмочевины

- Интеркуррентные заболевания;
- Поздние осложнения СД.

Побочные реакции:

- Аллергические кожные реакции: дерматит, крапивница;
- Нарушение функции печени: быстропроходящая холестатическая желтуха (после приема толбутамида);
- Диспептический синдром: анорексия, гиперсаливация, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея;
- Поражение костного мозга: агранулоцитоз (редко), лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения;
- Нарушение синтеза гормонов и увеличение объема щитовидной железы;

• **Гипогликемические состояния:** при передозировке ЛС, недостаточном содержании углеводов в пище, приеме алкоголя и лекарств, потенцирующих действие производных сульфонилмочевины (гипогликемическая кома встречается крайне редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: салицилаты, бутадиион, противотуберкулезные ЛС, левомицетин, тетрациклиновые антибиотики, циклофосфамид, β -адреноблокаторы.

Ослабляют сахароснижающий эффект: пероральные контрацептивы, аминазин, симпатомиметики, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, никотиновая кислота.

У некоторых пациентов, получающих ЛС производных сульфонилмочевины, при приеме алкоголя может развиваться антабус-алкогольная реакция.

Меглитиниды (глиниды).

Новый класс сахароснижающих ЛС: репаглинид (прандикс, глюконорм, новонорм), натеглинид (старлекс), меглитинид. Наиболее широко используется репаглинид.

Особенности глинидов по сравнению с пероральными ЛС производных сульфонилмочевины:

- на β -клетки инсулярного аппарата поджелудочной железы начинает действовать при уровне глюкозы в крови > 5 ммоль/л;
- эффективность выше;
- быстрое действие (5-10 минут), $C_{\max} = 40-60$ мин, подавляют постпрандиальную гликемию;
- более медленное истощение β -клеток;
- более 90% метаболитов выводится с желчью, можно использовать при почечной недостаточности.

Механизм действия.

Репаглинид – стимулирует высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Репаглинид быстро снижает содержание глюкозы в крови. Действует на специфические АТФ-зависимые калиевые каналы в мембранах β -клеток, вызывая деполяризацию кальциевых каналов с одновременным увеличением поступлением кальция, что стимулирует высвобождение инсулина и уменьшает выход глюкозы из печени. ЛС эффективно в виде монотерапии или в комбинации со стандартными сахароснижающими ЛС. В период между приемами пищи не отмечено повышения секреции инсулина. ЛС стимулирует β -клетки при уровне глюкозы 5 ммоль/л. Несколько эффективнее других ЛС и его действие наступает быстро.

Репаглинид быстро всасывается из ЖКТ, начало действия в течение 30 минут после приема, метаболизируется в печени, неактивные метаболиты выводятся с мочой (8%) и желчью (90%). Т-50 около 1 часа. Показан при СД 2-го типа. Разовая доза увеличивается до 4 мг, суточная составляет 16 мг.

Режим дозирования: по 0,5 мг перед едой 3 раза в сутки. Увеличение дозы производится через 1-2 недели после начала лечения, ориентируясь на уровень глюкозы в крови. Доза может увеличиваться до 4-16 мг/сутки. Эффект выше при небольшой давности заболевания. Можно комбинировать с метформином и пролонгированным инсулином при сохранении гипергликемии на фоне приема репаглинида.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с метформином).

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- сахарный диабет 1 типа,
- кетоацидоз,
- выраженное нарушение функции печени и почек,
- беременность,

- кормление грудью.

Побочные эффекты:

- гипогликемия,
- нарушение остроты зрения,
- диспептические реакции (диарея, тошнота, рвота, запоры),
- аллергические реакции.

Взаимодействие.

Усиление гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении неселективных бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, салицилатов, НПВС, октреотида, анаболических стероидов, этанола.

Уменьшение гипогликемического эффекта репаглинида возможно при одновременном применении гормональных контрацептивов для приема внутрь, тиазидных диуретиков, ГКС, тиреоидных гормонов, симпатомиметиков (при назначении или отмене этих ЛС необходимо тщательно контролировать состояние углеводного обмена).

Бигуаниды - относят к производным гуанина.

Делятся на две подгруппы:

- Диметилбигуаниды (метформин)
- Бутилбигуаниды (бутформин)

Механизм действия:

1. Бигуаниды увеличивают поглощение глюкозы мышечными клетками за счёт активации анаэробного гликолиза (расщепление глюкозы без участия кислорода с освобождением энергии и образованием молочной кислоты).

2. Под влиянием бигуанидов возрастает образование молочной и пировиноградной кислот в крови. Эти метаболиты уменьшают глюконеогенез (образование глюкозы и гликогена из молочной кислоты), гликогенолиз в печени (гидролиз гликогена до глюкозы), замедляют всасывание глюкозы в тонком кишечнике.

3. Бигуаниды тормозят липогенез и уменьшают содержание ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в плазме крови, что способствует нормализации жирового обмена.

4. Бигуаниды обладают умеренным аноректическим действием, что способствует нормализации массы тела у пациентов при ожирении.

5. Бигуаниды антивируют фибринолиз и снижают риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с диабетом.

Бигуаниды эффективны только тогда, когда у пациента синтезируется собственный инсулин или когда он поступает извне.

Известно, что достижения компенсации СД 2 типа невозможно без нормализации тощаковой и базальной гликемии. На 2009 год метформин (глюкофаж) является единственным ЛС снижающим продукцию глюкозы печенью, кроме этого (в дополнение к вышесказанному) улучшает функцию эндотелия, уменьшает выраженность оксидативного стресса. Очень важно, что метформин снижает инсулинрезистентность (ИР). Недавно появились сообщения, что использование гальвус (видаглиптин; группа инкретинов) + метформин в лечении СД 2 типа дает лучшие результаты снижения гликемии без увеличения массы тела, минимизирует риски гипергликемии и сердечно-сосудистых заболеваний (подробнее о видаглиптине смотри ниже).

Показания к применению:

- Монотерапия при легкой форме СД 2 типа.
- Бигуаниды + ЛС сульфонилмочевины при среднетяжелой форме СД 2 типа или у пациентов с повышенной массой тела.
- Бигуаниды + инсулин иногда применяют при СД 1 типа (уменьшают потребность в инсулине и нормализуют массу тела).

В США метформин (глюкофаж) разрешен к использованию в педиатрической практике (у детей старше 10 лет).

Режим дозирования:

Бигуаниды принимают во время еды или после еды, 2-3 раза в сутки в зависимости от содержания глюкозы в крови и распределении углеводной нагрузки в течение суток (калорийности рациона питания).

Метморфин назначают во время или после еды по 0,5 г 3 раза в день или по 1,0 г 2-3 раза в сутки. После 15 дня дозу регулируют по гликемии и глюкозурии. Поддерживающая доза 1,0-2,0 г в сутки.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к ЛС (около 3% больных);
- Гипоксия тканей;
- Нарушение функции печени и почек;
- Кахексия;
- Недостаточность кровообращения;
- Острые воспалительные заболевания;
- Диабетическая кома;
- Кетоацидоз и/или лактацидоз;
- Беременность и лактация.

ЛС фенформина запрещены к использованию в большинстве стран мира. Связано это с тем, что у 0,25-4 человек из 1000 развивалась лактацидотическая кома (смертельный исход в 50% случаев).

Побочные реакции (встречаются у 3% пациентов):

- Лактацидоз (накопление молочной кислоты);
- Диспептические расстройства: тошнота, рвота, анорексия, ощущение металлического вкуса во рту, диарея;
- Аллергические реакции: фотосенсибилизация (быстро проходит);
- Нарушение функции печени: холестаз (\uparrow ЩФ, \uparrow ГГТП), проходящий через 5-6 недель после отмены ЛС;
- Лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения (редко).

Взаимодействие.

Усиливают сахароснижающий эффект: производные сульфонилмочевины, акарбоза, инсулин, салицилаты, ингибиторы АПФ, циклофосфамид.

Ослабляют сахароснижающий эффект: ГКС, гормональные контрацептивы, адреналин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, тиазидные диуретики, никотиновая кислота.

В 2008 году по решению международной и Американской диабетологической ассоциации метморфин назначается на этапе нарушения толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемии натощак в сочетании с изменением образа жизни.

Гликолидиндионы (глитазоны).

Глитазоны - новый класс ЛС, усиливающих действие инсулина в мышцах, печени, жировой ткани (уменьшают инсулинрезистентность тканей), появившиеся последние 10 лет. Основной эффект глитазонов сводится к повышению чувствительности тканей к инсулину и поглощению глюкозы тканями, несколько снижает АД и благоприятно влияет на липиды крови.

К этому классу ЛС относят: пиоглитазон (актос, глюстин, зактокс), троглитазон, розиглитазон (авандия, роглит).

Эти ЛС вначале использовали для снижения концентрации триглицеридов в крови, а затем установили их гипогликемический эффект.

Механизм действия.

Действие связано с активацией специфических ядерных рецепторов, вследствие чего происходит экспрессия генов, ответственных за метаболизм липидов и углеводов. Это приводит к уменьшению инсулинрезистентности ткани, улучшению захвата глюкозы и снижению содержания глюкозы в инсулина в крови. Так как ЛС действуют, стимулируя транскрипцию генов, их максимальный эффект достигается лишь через 2-3 ме-

сяца от начала терапии. Выявлено, что при лечении глитазонами отмечалось снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,5-2%. Оправдана комбинация с другими пероральными средствами, в том числе с бигуанидами и инсулином. Если метморфин в большей степени подавляет глюконеогенез, то глитазоны повышают утилизацию глюкозы на периферии. Применение этих ЛС возможно приведёт к снижению смерти от осложнений СД 2 типа.

Пиоглитазон – селективный агонист рецепторов PPAR-γ и в меньшей степени - PPAR-α, которые играют основную роль в контроле метаболизма глюкозы и жиров в жировой ткани, мышцах и печени. Метаболизм пиоглитазона в печени происходит при участии основных изоферментов цитохрома P450 - CYP2C8 и CYP3A4. Почками выводится ничтожно малое количество пиоглитазона. Большая часть выделяется с желчью, как в неизменной форме, так и в форме метаболитов и выводится из организма с калом. Принимают внутрь в дозе 30 мг 1 раз/сутки. Длительность лечения устанавливают индивидуально. Максимальная доза при комбинированной терапии составляет 30 мг/сутки. Применение пиоглитазона у детей не рекомендуется.

Розиглитазон – селективный агонист ядерных рецепторов PPAR-γ, играющих ключевую роль в регуляции углеводного и жирового обмена. Розиглитазон предотвращает развития важнейшего патогенетического фактора СД 2 типа – инсулинрезистентности (ИР). Действие ЛС направлено на уменьшение ИР путем снижения уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови, увеличения транспортеров глюкозы, подавления продукции глюкозы печенью, однако описаны переломы костей конечностей. Дозу ЛС и схему лечения устанавливают индивидуально. Суточную дозу используют в 1-2 приема, независимо от приема пищи. Начальная доза 4 мг/сутки. При необходимости через 6-8 недель лечения дозу можно увеличить до 8 мг/сут. Розиглитазон предотвращает развитие СД 2 типа на 60%, на 47% снижает риск инсульта при СД. Розиглитазон используют как патогенетическое лечение СД 2 типа (устраняет ИР). Он снижает риск развития осложнений СД 2 типа, нет риска развития гипогликемии.

Троглитазон не применяют для лечения пациентов в связи с гепатотоксичностью.

Показания к применению:

- Сахарный диабет 2 типа (монотерапия или в комбинации с ЛС сульфонилмочевины, метформином и инсулином).
- Впервые выявленный СД 2 типа с признаками ИР.
- СД 2 типа при неэффективности среднетерапевтических доз сульфанилмочевины или бигуанидов.
- СД 2 типа при непереносимости других сахароснижающих ЛС.

Противопоказания:

- Сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый);
- Диабетический кетоацидоз;
- Беременность;
- Лактация;
- Повышенная чувствительность к ЛС.

Побочные реакции:

- Со стороны обмена веществ: возможно развитие гипогликемии (от слабой до выраженной).
- Со стороны системы кроветворения: возможны анемия, снижение гемоглобина и гематокрита.
- Со стороны пищеварительной системы: редко - повышение активности АЛТ.

Взаимодействие.

При одновременном применении пиоглитазона и пероральных контрацептивов возможно снижение эффективности контрацепции. Кетоконазол ингибирует метаболизм пиоглитазона в печени *in vitro*.

Ингибиторы α-глюкозидазы (гликомодуляторы).

К этому классу ЛС относится: акарбоза (глюкобай, акарбоза), меглитол (глисет).

Механизм действия.

Ингибиторы альфа-гликозидазы (акарбоза) замедляют переваривание и всасывание углеводов в кишечнике, способствуют планомерному поступлению углеводов в кровь после еды и уменьшению колебания гликемии в течение дня. Акарбоза практически не всасывается в ЖКТ. Системные побочные эффекты встречаются редко. В связи с поступлением в толстую кишку большого количества углеводов, чем обычно, из-за активации бактериальной флоры возникает повышенное газообразование и метеоризм. Акарбоза обладает антигипергликемическим действием, а не гипогликемическим, поэтому нет риска снижения глюкозы ниже нормы.

Режим дозирования: внутрь, в начале приема пищи - по 25 мг 3 раза в сутки. Увеличение дозы до 50-100 мг 3 раза в сутки производится через 4-8-недельные интервалы и базируется на двух критериях - уровень глюкозы в крови через 1 час после еды и индивидуальная переносимость. Обычная доза взрослым массой тела 60 кг и менее - 50 мг 3 раза в сутки, массой тела более 60 кг - 100 мг 3 раза в сутки.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии (курс которой должен составлять не менее 6 месяцев), а также при неэффективности комбинированного лечения производными сульфонилмочевины с низкокалорийной диетой.

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- диабетический кетоацидоз,
- цирроз печени;
- патология ЖКТ с повышенным газообразованием,
- грыжи больших размеров,
- выраженное нарушение функции почек,
- беременность, лактация.

Побочные реакции:

- ЖКТ: желтуха, абдоминальная боль, метеоризм, диарея.
- редко - спонтанное, транзиторное увеличение уровня трансаминаз (АСТ и АЛТ).

Взаимодействие.

Усиливают эффект - производные сульфонилмочевины.

Уменьшают эффект - активированный уголь и другие кишечные адсорбенты, ЛС пищеварительных ферментов, содержащие панкреатин или амилазу.

Тиазидные диуретики, кортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция, изониазид и другие средства, вызывающие гипергликемию, значительно ослабляют специфическую активность акарбозы (возможна декомпенсация сахарного диабета).

Инкретины - инсулинотропные гормоны, секретирующиеся в желудочно-кишечном тракте и играющие важную роль в гомеостазе глюкозы. Инкретины увеличивают секрецию инсулина β -клетками и подавляют секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы.

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) ингибирует секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка, уменьшает постпрандиальную гликемию, апоптоз β -клеток и стимулирует их пролиферацию, снижает аппетит и потребление пищи. В организме человека глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) быстро расщепляется под действием дипептидил-пептидазы-IV (DPP-4).

Агонисты рецепторов GLP-1 устойчивых к действию DPP-4: эксенатид (багста), лираглутид (проходит 3 фазу клинических исследований).

Эксенатид - полный агонист GLP-1 рецепторов, резистентный к DPP-4, обладает инсулинотропным, глюкозозависимым действием на β -клетки поджелудочной железы, улучшает 2-х

фазную секрецию инсулина, снижает секрецию глюкагона α -клетками. При подавлении секреции глюкагона уменьшаются колебания постпрандиальной гликемии. Эксенатид имеет внепанкреатические эффекты: замедляет эвакуацию пищи из желудка, снижает аппетит, массу тела, АД и улучшает липидный профиль сыворотки крови. Полностью выводится путем клубочковой фильтрации.

Показания к применению.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины и тиазолидиндиоами.

Побочные реакции:

- ЖКТ: тошнота.
- На фоне длительного лечения частота эпизодов тошноты снижается.

Ингибиторы DPP-4: ситаглиптин (янувиа, Merck&Co), видаглиптин (гальвус, Новartis, проходит 3 фазу клинических исследований).

Ингибиторы DPP-4 снижают разрушение GLP-1 и постепенно увеличивают уровни эндогенного GLP-1 как натощак, так и после еды. Оба ЛС снижают уровень гликированного гемоглобина, не вызывают прибавки веса и побочных реакций со стороны ЖКТ. Эффект осуществляется благодаря физиологическим механизмам противодиабетического действия, т.е. уменьшению ИР и восстанавливают функцию β -клеток поджелудочной железы. Ингибиторы DPP-4 поддерживают физиологическую концентрацию глюкозы в сыворотке крови в течение суток не только в постпрандиальном периоде, но и натощак. Предполагается, что ингибиторы DPP-4 участвуют в регуляции секреции инсулина и глюкагона (2004 г.). Уменьшается риск гипогликемии, снижается апоптоз β -клеток поджелудочной железы и их неогенез у животных. Не исключается возможность замедлить и даже остановить прогрессирование СД 2 типа.

Ситаглиптин назначается внутрь. Имеет высокую эффективность, сопоставимую с агонистами рецепторов GLP-1. Задерживает опорожнение желудка. Подавляет секрецию глюкагона и уменьшает колебания постпрандиальной гликемии. Не влияет на аппетит и не снижает массу тела.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии в виде монотерапии или в комбинации с метформином, тиазолидиндиоами.

Побочные реакции: со стороны ЖКТ очень редко отмечается тошнота и другие диспепсические расстройства.

Контроль эффективности и безопасности гипогликемических ЛС.

Клиническое действие: улучшение общего состояния, исчезновение жажды, сухости во рту, полиурии.

При проведении инсулинотерапии обязательны:

- анализ мочи по Зимницкому;
- гликемия натощак;
- глюкозурия в суточной моче;
- гликемический и глюкозурический профили 6-8 раз в сутки.

Для пациентов СД среднетяжелого и тяжелого течения критерии компенсации считают концентрацию глюкозы в крови в течение суток 7,15-9,9 ммоль/л или 6,05-8,8 ммоль/л (ортолуидиновый метод) и снижение суточной глюкозурии (не больше 5% сахарной ценности пищи). Оценка эффективности проводят в течение 1-3 месяцев.

При СД 1 типа глюкозу в крови измеряют не реже 3 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в 2 недели амбулаторно. При СД 2 типа соответственно 1 раз в неделю в стационаре и не реже 1 раза в месяц в амбулаторных условиях.

Определение гемоглобина A_{1c} – самый надежный критерий компенсации СД (обратно пропорционально степени компенсации).

Лекарственные средства гормонов щитовидной железы - это основные ЛС для заместительной терапии пациентов с гипотиреозом. Они могут быть животного (убой

рогатого скота) и синтетического происхождения (левотироксин натрия (T_4), лиотиронин (T_3), их комбинация).

Лиотиронин (трийодтиронин 50) начинает действовать через 6-8 часов, быстро выводится из организма. Он в 4-8 раз интенсивнее левотироксина натрия, лучше всасывается из ЖКТ (до 95%). Он применяется при неотложных состояниях, но не для обычной заместительной терапии.

Левотироксин натрия (L-тироксин, баготирокс, эутирокс) – ЛС выбора для заместительной терапии гипотиреоза. T_4 -50 составляет 7 суток. 80% T_3 образуется в результате периферического дейодирования тироксина (T_4), при назначении ЛС в крови повышается содержание обоих гормонов.

Показания к назначению:

- первичный и выраженный гипотиреоз;
- аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото);
- диффузный токсический зоб в стадии ремиссии с целью профилактики зобогенного эффекта мерказолила;
- узловатый зоб с явлениями гипотиреоза;
- рак щитовидной железы;
- диффузный нетоксический зоб.

Дозу тиреоидных гормонов подбирают индивидуально. Лучше начать с малых доз левотироксина (25 мкг), постепенно увеличивая до эффективной дозы (100-200 мкг). При показаниях для сочетанного назначения левотироксина и лиотиронина назначают комбинированное ЛС – тиреотон, тиреокOMB и др.

Левотироксин назначают сначала по 12,5-25 мкг в сутки, средняя суточная доза 25-100 мкг, 1 раз в сутки за 20-30 минут до еды, поддерживающая доза 25-200 мкг/сутки. ТиреокOMB: левотироксин 70 мкг, лиотиронин 10 мкг. Начинают с 1/2 таблетки в сутки, поддерживающая доза 1-4 таблетки в сутки.

Побочные реакции:

- аллергические реакции;
- тахикардия, повышение давления;
- редко - диспептические расстройства.

Тестовые задания к главе 13

1. Распределите приведенные ЛС (а-г) по четырем группам (1-4):

1) производные сульфаниламочевины	а) глибенкламид
2) гликомодуляторы	б) розиглитазон
3) постпрандиальные регуляторы гликемии	в) акарбоза
4) ЛС, снижающие инсулинрезистентность	г) репаглинид
2. Метморфин показан. Выделите ошибочный ответ:
 - а) при нарушении толерантности к глюкозе
 - б) при СД 2 типа средней тяжести
 - в) при СД 2 типа при легкой форме
 - г) на этапе нарушения гликемии натощак
3. Глиниды по сравнению с производными сульфаниламочевины. Что ошибочно?
 - а) действие на β -клетки ПДЖ при уровне глюкозы в крови > 5 ммоль/л
 - б) быстрота действия и эффективность выше
 - в) не вызывает гипогликемии
 - г) более 90% метаболитов выводится с желчью
4. При диабетической нефропатии назначается иАПФ:
 - а) на стадии микроальбуминурии
 - б) на стадии протеинурии
 - в) на стадии ХПН
 - г) на всех этапах
5. Главные особенности розиглитазона. Выделите ошибочную особенность:
 - а) нет риска развития гипогликемии
 - б) может вызвать ПЭ со стороны крови
 - в) устраняет инсулинрезистентность
 - г) снижает риск развития осложнений СД 2 типа
6. Розиглитазон предупреждает развитие инсулинрезистентности через:
 - а) снижение уровня свободных жирных кислот и триглицеридов в крови
 - б) увеличения транспортеров глюкозы
 - в) частичного подавления продукции глюкозы печенью
 - г) все верно
7. К перечисленным (1-4) сахароснижающим ЛС выберите основной механизм действия (а-г):
 - 1) метморфин
 - 2) акарбоза
 - 3) розиглитазон
 - 4) глибенкламид
 - а) увеличивают синтез и высвобождение инсулина из β -клеток ПДЖ
 - б) активируют специфические ядерные рецепторы, что ведёт к экспрессии генов, ответственных за метаболизм углеводов и липидов
 - в) увеличивают поглощение глюкозы мышечными клетками за счёт активации анаэробного гликолиза
 - г) ингибитор α -гликозидаз нарушает всасывание углеводов в кишечнике
8. Каким пероральным сахароснижающим ЛС свойственна возможность вызывать поражение костного мозга и объясните это:
 - а) бигуаниды
 - б) производные сульфаниламочевины
 - в) глиниды
 - г) глитазоны
9. Выделите наиболее надёжный тест для определения степени компенсации углеводного обмена при СД:
 - а) уровень глюкозы в крови натощак
 - б) определение концентрации $Hb A_{1c}$
 - в) глюкозурический суточный профиль
 - г) гликемический суточный профиль
10. Какое сахароснижающее средство (а-г) достигает максимального лечебного эффекта через 2-3 месяца, и объясните это:
 - а) акарбоза
 - б) репаглинид
 - в) розиглитазон
 - г) метформин

Глава 14

Клиническая фармакология противовоспалительных и аналгезирующих лекарственных средств

Противовоспалительные средства (ПВС) применяются для лечения воспалительных заболеваний. Различают быстродействующие (стероидные ПВС, нестероидные ПВС или НПВС) и базисные медленнодействующие ЛС.

Первые две группы относятся к быстродействующим средствам, эффект от которых наступает в течение одной недели, а третья – к медленнодействующим, начальный эффект которых появляется через 3 месяца, а полный – через 6 месяцев (цитостатики действуют быстрее – через 4-6 недель.). Лекарственные средства биологической группы действуют значительно быстрее.

НПВС в большинстве своём – производные слабых органических кислот, поэтому они вызывают сходные фармакологические эффекты.

Механизм действия НПВС, а также побочные реакции НПВС объясняются их вмешательством в обмен простагландинов. На Рисунке 16 показаны пути обмена арахидоновой кислоты и точки приложения НПВС. Различают два пути обмена арахидоновой кислоты: циклооксигеназный (ЦОГ) и липоксигеназный (ЛОГ; Рисунок 16).

ЦОГ зависимые эффекты НПВС:

- жаропонижающий;
- анальгезирующий;
- противовоспалительный;
- антиагрегантный;
- восстановление месячных при первичной аменорее;
- способствует переносимости беременности и затяжным родам;
- гастротоксичность;
- анальгетическая нефропатия за счет нарушения внутрипочечного кровообращения
- у гипертоников НПВС способны повышать АД, вследствие подавления депрессорной функции почек (максимальный эффект у индометацина). Могут провоцировать гипертонические кризы.

Арахидоновая кислота, образуемая из мембранных фосфолипидов при участии фосфолипазы A_2 , - источник как медиаторов воспаления, так и ряда БАВ, участвующих в физиологических процессах организма (простаглин, тромбоксан A_2 , PGE_2 и др.). PG считают основными медиаторами воспаления, т.к. они сенсибилизируют ноцицепторы к медиаторам воспаления (гистамину, брадикинину), понижают порог чувствительности сосудистой стенки к медиаторам воспаления, что приводит к локальному расширению сосудов (покраснение кожи) и увеличению сосудистой проницаемости (отёку); повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию вторичных пирогенных веществ (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α и др.), синтезированных под влиянием микроорганизмов и их токсинов.

Механизм противовоспалительного действия НПВС раскрыт группой ученых Великобритания во главе с Джоном Вейном в 1971 г. Это отмечено Нобелевской премией. Данное открытие включает три положения:

1. ПВД обусловлено подавлением синтеза простагландинов
2. Побочные реакции также связаны с блокадой синтеза простагландинов
3. Чем выше желательный эффект ЛС, тем чаще проявляется его токсичность.

Последнее положение хорошо иллюстрируется дозировкой ибупрофена. Так, в дозе 200 мг 3 раза в сутки ЛС хорошо переносится, но по ПВД он занимает место в конце десятки. Если суточную дозу ибупрофена (600-1200 мг) превратить в разовую дозу, то ПВД резко возрастает и одновременно возрастает ПР (гастротоксичность). Ибупрофен является рацемической смесью, причем R-изомер обеспечивает анальгетический эффект.

К настоящему времени уже выявлено три изофермента ЦОГ: ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3. ЦОГ-1 есть везде, кроме эритроцитов, конститутивный фермент, катализирует образование защитной слизи в желудке, обеспечивает почечный кровоток, функцию тромбоцитов, матки, сперматогенез и др.). ЦОГ-2 в большей степени индуктивная форма ЦОГ, участвующая в синтезе провоспалительных PG. Экспрессию гена ЦОГ-2 стимулируют в мигрирующих и других клетках, медиаторы воспаления – цитокины. ЦОГ-2 находится в мозге (при избытке PG развивается болезнь Альцгеймера), в матке (при избытке PG возникает первичная аменорея).

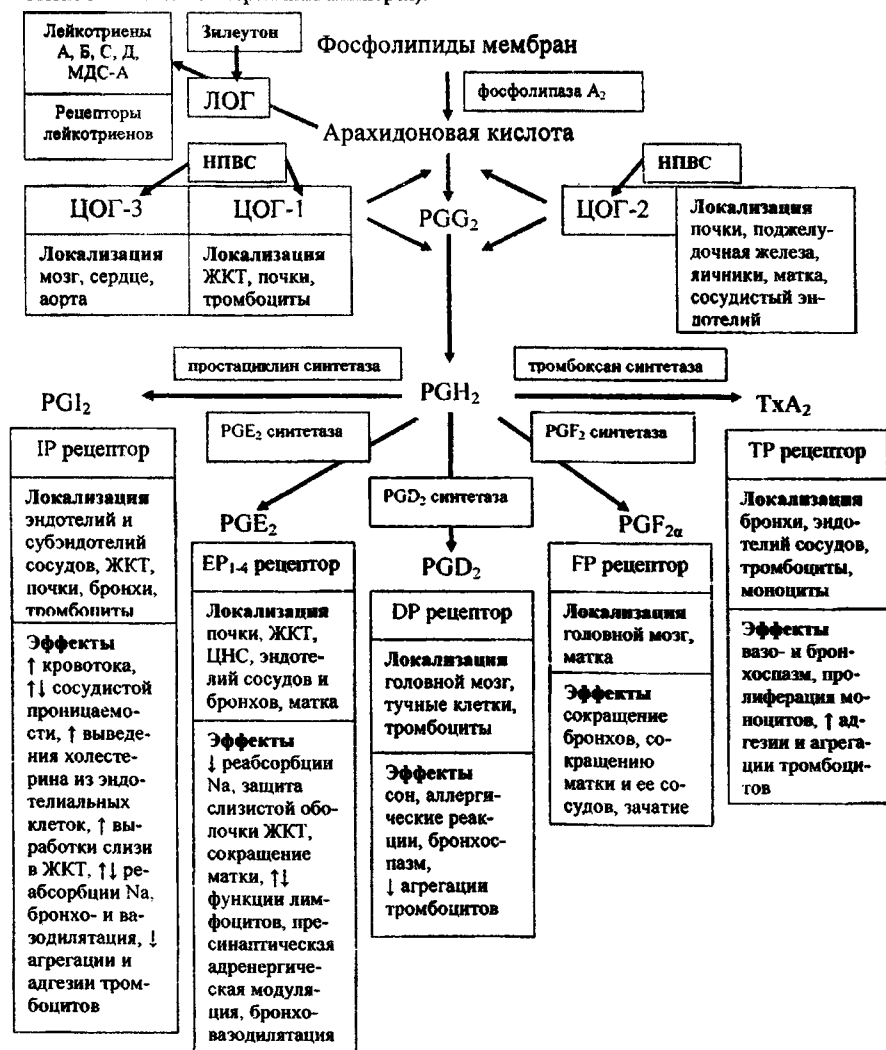


Рисунок 16 - Пути обмена арахидоновой кислоты и точки приложения НПВС

Аналгетический, жаропонижающий и противовоспалительные эффекты обусловлены ингибированием ЦОГ-2, тогда как ПР – ЦОГ-1.

По селективности действия на ЦОГ различают (Таблица 79):

- неселективные НПВС ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство ЛС);
- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (аспирин);
- селективные ингибиторы ЦОГ-2 (этодолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб);
- суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 (лумиракоксиб, рофекоксиб и др. коксибы)

Таблица 79 – Современная классификация нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, основанная на принципе соотношения селективности ингибирования изоферментов ЦОГ-2/ЦОГ-1 in vitro

Ингибирование изоферментов ЦОГ (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1: разы)	НПВС (в порядке убывания селективности к ЦОГ-2)
суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 более чем в 50 раз)	лумиракоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб
селективные ингибиторы ЦОГ-2 (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 в 5–50 раз)	этодолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб
неселективные ингибиторы ЦОГ (селективность к ЦОГ-2 превышает селективность к ЦОГ-1 менее чем в 5 раз)	диклофенак, сулиндак, пироксикам, фенпрофен, ибупрофен, толметин, напроксен, ацетаминюфен, аспирин (> 75–80 мг/сутки), индометацин, кетопрофен, флурбипрофен, кеторолак

ЦОГ-2 содержит гидрофильный и гидрофобный каналы, а ЦОГ-1 лишь гидрофобный. ЛС с высокой селективностью в отношении ЦОГ-2 гидрофильным отделом молекулы связывается с гидрофильным каналом фермента, а гидрофобный с гидрофобным. Большинство других НПВС взаимодействуют лишь с гидрофобным каналом, ингибируют как ЦОГ-2, так и ЦОГ-1.

По убыванию противовоспалительной активности НПВС располагаются в следующем порядке: индометацин > диклофенак > пироксикам > кетопрофен > напроксен > фенилбутазон > ибупрофен > метамизол > аспирин;

по жаропонижающему действию: диклофенак > пироксикам > метамизол > индометацин > напроксен > ибупрофен > фенилбутазон > аспирин;

по аналгетическому эффекту: лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > пироксикам > метамизол > ибупрофен > фенилбутазон > аспирин > кетопрофен.

Аналгезирующий эффект более выражен, чем противовоспалительный, у ЛС, растворы которых имеют нейтральный pH, поэтому они меньше накапливаются в очаге воспаления, быстрее проникают через ГЭБ и подавляют в ЦНС ЦОГ-1 и 2 (возможно и 3), влияя на таламические центры болевой чувствительности. На периферии аналгезирующее действие обусловлено также уменьшением экссудации и ослаблением механического давления на болевые рецепторы в тканях.

Умеренное десенсибилизирующее действие НПВС связано:

- с ингибированием синтеза PG в очаге воспаления и лейкоцитах, что снижает хемотоксическую активность моноцитов;
- со снижением образования гидрогептанотриеновой кислоты, что уменьшает хемотаксическую активность Т-лимфоцитов, эозинофилов и полиморфноядерных нейтрофилов в очаге воспаления;
- с торможением бласттрансформации лимфоцитов вследствие блокады образования PG.

Эти эффекты наиболее выражены у индометацина, диклофенака и аспирина. Из неселективных ингибиторов ЦОГ лучшим является диклофенак («золотой стандарт»), а затем идёт индометацин, несмотря на высокий риск побочных реакций.

Парацетамол (ацетаминофен) не является селективным ингибитором циклооксигеназной активности в центральной нервной системе и ряд других НПВС (рофекоксиб, напроксен, метамизол) также могут блокировать ЦОГ-3 таламуса.

Фармакокинетика НПВС.

Основные фармакокинетические показатели НПВС представлены в Таблице 80.

Таблица 80 - Фармакинетические показатели НПВС

МНН	Суточная доза, г	Абсорбция, %	Биодоступность, %	Т-50, часы	Метаболизм (неактивный)	Элиминация, %	
						Почки	ЖКТ
Индометацин	0,1-0,15	100	96-98	4-9	80	70	30
Ибупрофен	0,6-1,2	95-100	95-100	2-3	90	80	20
Напроксен	0,5-1,0	100	100	12-15	90	98	2
Диклофенак	0,1-0,15	~100	60-79	1,5-3,5	99	75	25
Пироксикам	0,02-0,03	~100	~100	~40	95	100	-

Все НПВС в значительной степени связываются с белками плазмы крови (90-99%), что необходимо помнить при их взаимодействии с другими ЛС, тоже связывающимися с белками плазмы крови более чем на 80% - возможно повышение свободных фракций ЛС в крови. НПВС метаболизируются в печени и экскретируются почками.

Терапевтический эффект НПВС при заболеваниях суставов в определенной степени связывают со скоростью и степенью их накопления в синовиальной жидкости. Содержание НПВС в синовиальной жидкости возрастает постепенно и после отмены сохраняется значительно дольше времени, чем в крови.

Индометацин, ибупрофен, напроксен элиминируются из организма на 10-20% в неизменном виде, что важно помнить при нарушении выделительной функции почек.

На 2006 г. в медицинской практике чаще всего использовались (в убывающем порядке):

- диклофенак (50-150 мг/сутки);
- нимесулид (от 50 мг/сутки до 200 мг/сутки);
- целекоксиб (200-400 мг/сутки);
- мелоксикам (8-12 мг/сутки);
- ибупрофен (800-2400 мг/сутки);
- лорноксикам (8-12 мг/сутки).

Показания к применению НПВС:

- Воспалительные заболевания суставов,
- Дегенеративные заболевания суставов,
- Воспалительные заболевания внесуставных тканей,
- Невралгия, миалгия, мигрень,
- Посттравматические болевые синдромы,
- Почечная и печеночная колики,
- Инфекции ЛОР-органов.

Как патогенетические ЛС НПВС показаны при воспалении мягких тканей, опорно-двигательного аппарата, после операций и травм, при поражениях миокарда, паренхиматозных органов, аднексите, проктите и т.д. Как симптоматическое средство НПВС используется для лечения болевого синдрома, повышенной температуры тела. Аспирин в настоящее время применяется в качестве антиагреганта тромбоцитов (Тр) и реже в качестве противовоспалительного и жаропонижающего средства. Как антиагрегант принимается в дозах 75-325 мг/сутки. В такой дозировке блокируется тромбоксансинтез

таза Тр, как более чувствительная, чем простаглицлисинтетаза эндотелия сосудов и при этом создается приобладание простаглицлина над тромбоксаном.

Противовоспалительный эффект НПВС проявляется к концу недели, а полное действие наступает через 2-3 недели. При ночных и утренних болях в суставах, скованности показаны НПВС с более длительным Т-50 (напроксен, пироксикам (из-за ПЭ осторожно), пролекарства (сулиндак), ретардированные формы диклофенака). Есть сообщения о применении ибупрофена при кистозной гипоплазии легких, индометацина при болезни Альцгеймера.

Все НПВП действуют на конечное звено воспалительного процесса и:

- по эффективности разница незначительная;
- по переносимости разница существенная.

Побочные реакции НПВС дозозависимые.

НПВС довольно часто дают побочные реакции: неселективные в 17% случаев, а селективные - в 10%. При применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 не развивается анафилактический шок, язвенные кровотечения. Хотя полностью это отвергать не следует.

Чаще всего НПВС дают осложнения со стороны ЖКТ, причем нередко без симптоматики, а первым проявлением будет кровотечение или перфорация (1-2%). Диспепсия (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастрии, анорексия, изжога) возникает в 15-30% случаев. Установлены факторы риска развития гастропатии (Таблица 81).

Таблица 81 – Факторы риска развития НПВС-индуцированных эрозий и язв

Факторы риска	Относительный риск
Возраст старше 65 лет	2,3-5,52; при язвенном анамнезе -18,52
Поражения верхних отделов ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения, перфорации, нарушение проходимости)	3,8-5,0
Сопутствующие заболевания (недостаточность кровообращения, почечная и печеночная недостаточность)	1,5-2,0; 10,5 (возраст > 65 лет)
Прим высоких доз НПВС	7,0-8,6;
Прим низких доз НПВС (включая низкие дозы аспирина)	2,5-2,8
Сочетанный прием НПВС (включая низкие дозы аспирина):	
Прим 2 ЛС (включая низкие дозы аспирина)	1,67
Прим 2-3 ЛС	1,9
Прим более 3 ЛС	2,7
Прим глюкокортикоидов и антикоагулянтов	1,83 12,7
Инфекция <i>Helicobacter pylori</i>	1,7-3,53; 2,25-4,7 (прием аспирина <300 мг/сутки) 2,4 (возраст > 65 лет)

Действие НПВС на ЖКТ связано с ингибированием ЦОГ-1 в слизистой оболочке, уменьшается синтез слизи, повышается кислотность желудочного содержимого и способствует увеличению проницаемости клеточных мембран. Ульцерогенный эффект может достигать 20% при применении внутрь и парентерально, а местное применение дает не более 1-3%. Максимально опасны пироксикам и толмедин, минимально - ибупрофен.

Гастротоксичность присуща всем НПВС особенно пироксикаму и по некоторым данным нимесулиду. Ирландия требовала от ЕС запрета на производство и применение нимесулида. Однако экспертная группа, изучив эту проблему, рекомендовала прием в сутки не более 200 мг и не длительно. В такой ситуации нимесулид по переносимости не отличается от других популярных НПВС.

Перспективным считается использование селективных блокаторов ЦОГ-2 (этодолак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб). Использование целекоксиба позволяет приблизительно в 8 раз снизить частоту поражения ЖКТ. Особенно он показан пожилым пациентам. Схема профилактики НПВС-индуцированных эрозий и язв, сосудистых осложнений представлена в Таблице 82.

Таблица 82 – Схема профилактики НПВС-индуцированных эрозий и язв, сосудистых осложнений

Риск развития сосудистых осложнений	Риск развития гастропатии	
	нет	есть
нет	С-НПВС Н-НПВС	С-НПВС Н-НПВС + ИПП
есть	С-НПВС + аспирин Н-НПВС + аспирин	С-НПВС + аспирин+ ИПП Н-НПВС + аспирин+ ИПП
Эрадикация Нр: до начала приема НПВС, при длительном приеме НПВС (включая прием аспирина у пациентов, имеющих в анамнезе кровотечения).		

Примечания: Н-НПВС - неселективное нестероидное противовоспалительное средство, С-НПВП - селективный ингибитор ЦОГ-2. Факторы риска развития сосудистых осложнений: инфаркт миокарда, инсульт, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Факторы риска развития НПВС-индуцированных эрозий и язв см. Таблицу 63.

Появились сообщения об увеличении частоты тромботических осложнений при использовании суперселективных ингибиторов ЦОГ-2 (лумиракоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб). Развитие таких побочных реакций объясняет приводимая ниже схема (Рисунок 17).

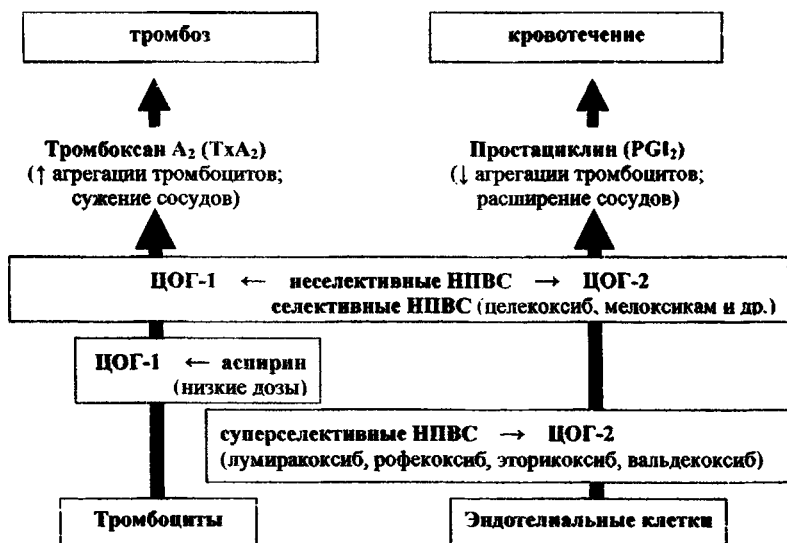


Рисунок 17 – Механизм действия НПВС на агрегацию тромбоцитов

В связи с суперселективным подавлением выработки ЦОГ-2 эндотелиальными клетками, происходит снижение синтеза простагличлина (PGI₂), с сохранением синтеза тромбоксана A₂ (TxA₂) тромбоцитами, и возникновение тромбозов. По этой причине в последние годы отмечается так называемый «кризис коксибов» (Таблица 83).

Таблица 83 – «Кризис коксибов»

Коксибы	Примечание (по данным FDA)
Эторикоксиб	изъят из продажи
Лумиракоксиб	отменена регистрация
Парекоксиб	изъят из продажи
Рофекоксиб	изъят из продажи в сентябре 2004 года
Валдекоксиб	изъят из продажи в апреле 2005 года

При приеме аспирина ПР со стороны ЖКТ дозозависимые, на 30% увеличивает внутричерепные кровотечения, однако при дозе 75 мг/сутки такое осложнение наблюдается у одного на 1000 пациентов. Суперселективные ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают риск коронарных осложнений у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Рекомендуется избегать подавления ЦОГ-2 без одновременного подавления ЦОГ-1 тромбоцитов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно сочетать с низкими дозами аспирина. Назначать ибупрофен, напроксен не рекомендуется, т.к. они блокируют действие аспирина на ЦОГ-1 тромбоцитов.

Диклофенак относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, но также влияет и на ЦОГ-1. Он не ухудшает эффекты аспирина и может с ним комбинироваться. ЖКТ кровотечения при приеме аспирина корректируются ИПП, а не переводом на клопидогрель (см. Таблицу 69).

НПВС вследствие своего антиагрегантного действия и подавления синтеза простагличлинов способствуют кровотечениям из ЖКТ. Особенно опасны гематологические осложнения производных пиразолона, метамизола. Это актуально для РФ, где метамизол часто назначается, в то время как более чем в 30 странах мира применение его резко ограничено или запрещено. Кроме этого, метамизол увеличивает риск развития агранулоцитоза в 16 раз. Этот лекарственный агранулоцитоз приводит к 30-40% летальному исходу от вторичных инфекций.

Гематотоксический синдром (агранулоцитоз, панцитопения, тромбоцитопения) встречается от 1 случая на 17-69 тысяч потребителей фепразона, беноксапрофена (в РФ не используются) до 1 случая на 107-187 тысяч потребителей сулиндака, диклофенака. Апластическая анемия встречается с частотой 1 случай на 10-20 тысяч пациентов при применении фенилбутазона и родственных ему ЛС.

Бронхоспазм при применении НПВС наиболее часто наблюдается у пациентов с аспириновой бронхиальной астмой и обусловлен блокадой ЦОГ-1 в бронхах со смещением обмена арахидоновой кислоты на липоксигеназный путь с образованием лейкотриенов, обладающих бронхоконстрикторным эффектом. В такой ситуации наиболее безопасен нимесулид. Редкое, но прогностически неблагоприятное (летальность может достигать 50%) осложнение при применении аспирина - синдром Рея: токсическая энцефалопатия с жировой дистрофией печени, а иногда и почек. Наблюдается этот синдром при применении аспирина на фоне вирусной инфекции (грипп, ветряная оспа и др.) у детей чаще в возрасте 6 лет на 3-7 день приема ЛС.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 могут вызвать ОПН, торможение заживления язв желудка, обратимое бесплодие.

Нарушение функций почек возможно обусловлено как ингибированием синтеза PG расширяющих сосуды, так и нефротоксическим действием (прямым или иммунным). При этом в качестве факторов риска выступают:

- сердечная недостаточность;

- АГ (особенно почечного генеза);
- ХПН;
- избыточная масса тела.

В первые недели приема НПВС может усугубляться ХПН вследствие замедления КФ. Диапазон нарушений функций почек варьирует от незначительного повышения креатинина в крови до анурии. Фенилбутазон, метамизол, индометацин, ибупрофен и напроксен экскретируясь путем канальцевой секреции, повреждают эпителий и могут вызвать интерстициальную нефропатию с нефротическим синдромом или без него. При длительном приеме НПВС (3-6 месяцев) развивается органическое поражение почек, однако после отмены ЛС симптоматика регрессирует с благоприятным исходом.

Задержку жидкости и ионов натрия в организме могут вызвать все НПВС, но чаще всего фенилбутазон, индометацин, аспирин.

Поражение печени при приеме НПВС может быть обусловлено как иммунными процессами, так и токсическим действием НПВС. Иммуноаллергический гепатит наиболее часто развивается в начале курса лечения НПВС. Между дозой и тяжестью процесса связь отсутствует. Токсический гепатит возникает при длительном приеме ЛС и, как правило, сопровождается желтухой. Поражение печени чаще всего наблюдают при приеме диклофенака и нимесулида. Однако полностью вопрос о применении нимесулида не разрешен. Он балансирует от запрещения нимесулида до почти полной реабилитации в связи с достаточной противовоспалительной эффективностью и относительной безопасностью. По данным 18 Европейских медицинских центров осложнения нимесулида сопоставимы с таковыми для селективных ЦОГ-2 и они значительно ниже, чем у неселективных. Озабоченность заключается в том, что обсуждаемые средства чаще поражают печень. На это было обращено внимание еще в 2002 году, что послужило поводом Финляндии и Испании запрету к применению нимесулида. В 2003 году на 400 тысяч пациентов (Traverso et al.) показано, что поражение печени нимесулидом наблюдается исключительно редко и значительно реже, чем такое осложнение дают диклофенак, ибупрофен и кеторолак. В настоящее время доказан токсический эффект действия на печень следующих веществ: парацетамол, сулиндак, нимесулид и алкоголь (при использовании в токсических дозах). Относительный риск развития печеночной недостаточности при применении нимесулида по усредненным данным составляет 2,2; сулиндака – 5. Окончательная точка в этом вопросе еще не поставлена, поэтому не следует превышать дозу нимесулида больше 200 мг/сутки. Принимать нимесулид рекомендует-ся не длительно (до 2 недель) и осуществлять медицинский контроль.

Поражение кожи и слизистой оболочки составляет 12-15% всех ПЭ при приеме НПВС. Кожные явления обычно возникают на 1-3-й неделе лечения, чаще имеют доброкачественное течение и проявляется сыпями (скарлатиноподобными или кореподобными), фотосенсибилизацией (сыпь появляется только на открытых участках тела), либо крапивницей (обычно одновременно с отеком). Могут возникать и более тяжелые кожные поражения, например полиморфная эритема (при приеме любого НПВС) или пигментная фиксированная эритема (специфична для производных пиразолона), токсикодермия, пемфигус и усугубление псориаза (при приеме метамизола, фенилбутазаона, мелоксикама, пироксикама и других оксикамов). Ибупрофен может вызвать алопецию.

Анафилактический шок и отек Квинке наблюдаются очень редко (0,01-0,5% всех побочных реакций НПВС).

Факторы риска аллергических осложнений:

- атопический фенотип;
- аллергические реакции на ЛС данной группы в анамнезе.

Нарушение функций ЦНС отмечают у 1-6% пациентов, принимающих НПВС, и у 10% при приеме индометацина. В основном они проявляются головокружением, головными болями, повышенной утомляемостью и нарушением сна.

Нарушение психики при приеме НПВС могут проявляться галлюцинациями, спутанностью сознания. Чаще они возникают при приеме индометацина (у 1,5-4% пациентов), что обусловлено высокой степенью проникновения ЛС в ЦНС. Имеются сообщения, что в отдельных случаях индометацин дает в печени метаболит сходный по химическому строению с серотином и вызывает головкружение, нарушение сна и даже галлюцинации.

Индометацин может откладываться в сетчатке и роговице, вызывая ретино- и кератопатию.

Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва. При приеме аспирина, индометацина, ибупрофена и производных пиразолона возможно транзиторное снижение остроты слуха.

НПВС обладают тератогенным действием. Прием аспирина в I триместре беременности может привести к расщеплению верхнего неба у плода (8-14 случаев на 1000 наблюдений). В последние недели беременности НПВС, угнетая синтез $\text{PGF}_{2\alpha}$, может вызвать родовую слабость, а также преждевременное закрытие артериального протока у плода и гиперплазию сосудов малого круга кровообращения.

У лиц, принимающих НПВС, на 40-50% уменьшается частота рака толстой кишки. Для аспирина это почти доказано и в настоящее время проводятся проверочные многоцентровые исследования. Непонятно почему такая привилегия свойственна только толстому кишечнику. Таким образом, предполагается, что НПВС обладают противоопухолевой активностью.

При применении НПВС следует учитывать их взаимодействие с другими лекарственными средствами, особенно антикоагулянтами, мочегонными, противогипертензивными средствами (ПГС), а также между собой. У больных АГ НПВС снижают эффективность почти всех ПГС, при ХСН могут увеличить частоту декомпенсации из-за ослабления действия ИАПФ и диуретиков.

Тактика выбора НПВС.

Противовоспалительную эффективность оценивают в течение 1-2 недель. Если лечение привело к ожидаемым результатам, его продолжают до исчезновения воспалительных явлений. Чувствительность к НПВС варьирует в широких пределах. Например: при неэффективности ибупрофена при воспалении и болях в суставах, другое производное фенилпропионовой кислоты – напроксен – может дать улучшение. Производные пиразолона, в частности фенилбутизон, особенно эффективны при болезни Бехтерева, РА, узловой эритеме. В более тяжелых случаях применяют индометацин, который относится к наиболее эффективным НПВС. Правда, у 35-50% пациентов возникают ПЭ, причем 20% требует отмены ЛС. ПЭ можно уменьшать, принимая на ночь одни, а днем другие НПВС.

Проблема выбора НПВС при аутоиммунных заболеваниях обусловлено также и тем, что эти ЛС оказывают симптоматическое действие, не влияют на течение РА и не предупреждают деформацию суставов.

Метамизол (анальгин) используется для анальгезии и для снижения температуры тела. Может вызвать анафилактический шок, агранулоцитоз и т.д. В большинстве стран мира метамизол запрещен к применению или его использование имеет жесткие ограничения, что нельзя сказать о странах СНГ. Существующие еще недавно рекомендации об использовании анальгина (метамизола) при остром инфаркте миокарда можно еще как то объяснить профилактикой болевого шока, то применения его при проведении клизмы таким пациентам не поддается никакой логике. ПЭ на это ЛС развиваются в 2 раза чаще, чем на другие НПВС.

У детей для снижения температуры тела, при болях предпочтение отдается активному метаболиту фенацетина – парацетамолу (ацетаминофену). В обычной дозировке (не более 4 г/сутки для взрослых) ЛС не токсично, однако при превышении дозы парацетамола в 2-2,5 раза (более 10-15 мг/сутки) может наблюдаться повреждение почек, и

он становится гепатотоксичным. Последнее объясняется тем, что один из метаболитов парацетамола обезвреживается путем конъюгации с SH-группами глутатиона, запасы которого истощаются при передозировке и тогда этот метаболит связывается с гепатоцитами с последующим их некрозом (антидотом, в первые 10-12 часов, является ацетилцистеин).

Оба лекарственного средства (парацетамол и метамизол) оказывают эффект через ингибирование ЦОГ-3 (находится в таламусе). Предложено комбинированное анальгезирующее ЛС залдиар (содержит в 1 таблетке 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола). Трамадол обладает опиоидным и неопиоидным механизмом. Как опиоид он является слабым агонистом μ (мю)-рецепторов и блокирует обратный захват норадреналина и серотонина. Слабая связь с опиоидными рецепторами создает низкий наркотический потенциал трамадола и минимальную зависимость от лекарства. Трамадол относят к сильнодействующим ЛС, а не к наркотикам (в России его можно выписывать на обычном рецепте, в РБ на спецрецепте). Парацетамол – неопиоидный анальгетик центрального действия, проявляющегося ингибированием высвобождения болевых нейротрансмиттера PGS_2 в структуре спинного мозга. Парацетамол показан при заболеваниях с умеренным болевым синдромом. ПЭ не описаны.

Последние работы показали, что частота зависимости к трамадолу не отличается от аналогичного показателя НПВС (2,7% и 2,5% соответственно). В связи с этим, эксперты ВОЗ на заседании Комитета по лекарственной зависимости в марте 2006 года приняли решение не включать данное средство в ограничительные списки ЛС, вызывающих лекарственную зависимость, оборот которых должен контролироваться регуляторными органами.

В свете этих данных значительно облегчается работа врачей в области контроля боли, прежде всего, связанной с патологией суставов. Длительная терапия боли НПВС сопровождается риском сердечно-сосудистых осложнений, причем как селективными, так и неселективными. Диклофенак вызывает сердечно-сосудистые осложнения у 40%, а мелоксикам – у 25% пациентов. Поэтому, в такой ситуации при недостаточном эффекте парацетамола добавляется трамадол.

Перфалган - раствор для инфузии парацетамола. Вводится по 1,0 за 15 мин в/в каждые 4 часа. Показан при умеренной боли, после операций любой сложности для контроля послеоперационной боли. Перфалган назначаемый при острой послеоперационной боли не вызывает ПЭ, свойственных опиоидным анальгетикам.

Вводимая доза перфалгана эквивалентна:

- 10 мг морфина;
- 2,5 г метамизола;
- 30 мг кеторолака;
- 75 мг диклофенака.

В отношении кеторолака есть ограничения. В США разрешено применение его 2 дня, если вводится средство парентерально и до 7 дней – энтерально. В некоторых странах кеторолак запрещен к применению.

Флупертин (Katadolon®) ненаркотический анальгетик с эффектом локальной миорелаксации. Является прототипом нового класса веществ SNEPCO (селективный активатор нейрональных калиевых каналов). В целом флупертин оказывает анальгетическое, миорелаксирующее и нейропротективное действие вследствие антагонизма по отношению NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторам. Флупертин в терапевтических дозах активрует потенциалнезависимые каналы ионов калия, что приводит к стабилизации мембранного потенциала нервной клетки. При этом происходит торможение активности NMDA-рецепторов и вследствие этого блокируются нейрональные ионные каналы кальция внутриклеточного тока ионов кальция, торможение возбуждения нейрона в ответ на ноцицептивные стимулы (аналгезия). В результате сдерживается формирование ноцицептивной сенситизации (болевого чувствительности) и феномена «wind up»

(«взвинчивания») - нарастания нейронального ответа на повторные болевые стимулы), что предотвращает усиление боли и переход её в хроническую форму, а при имеющемся хроническом болевом синдроме ведёт к снижению её интенсивности. Миорелаксирующее действие связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящее к снятию мышечного напряжения.

Флупиртин быстро всасывается в ЖКТ, биодоступность составляет до 90%. Около 75% метаболизируется в печени. T-50 – 7 часов (10 ч для основного вещества и метаболита M1). С почками выводится около 69%, в неизменном виде выводится 27%. Назначается при остеохондрозах позвоночника, люмбаго, ишиасе, при посттравматических онкологических болях. По сравнению с трамadolом катадолон по анальгетической активности мало отличаются.

В целом Katadolon®:

- эффективно устраняет боль (SNEPCO-анальгетик);
- не раздражает желудок;
- расслабляет спазмированные мышцы;
- улучшает сон (легкий седативный эффект в начале приема);
- увеличивает длительность ремиссии (стирает «болевою память»);
- защищает нервные клетки (эффект нейропротекции).

Общие противопоказания для группы НПВС:

- гиперчувствительность;
- нарушение кровотока;
- язвы желудка и ДПК;
- деструктивно-воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения;
- «аспиринная» БА - блокада синтеза PGE₂ (PGE₂ является бронходилататором);
- детский возраст;
- последний триместр беременности.

Взаимодействия.

Усиливают эффект:

- Непрямые антикоагулянты;
- Противовоспалительные лекарственные средства из других групп;
- Прокинетики (при лечении мигрени).

Снижается эффективность:

- Мочегонные (опасно: индометацин + триамтерен);
- Гипотензивные.

Наиболее часто встречающиеся ПР, связанные с приемом НПВС:

Неопасные (15-30%):

- Диспепсия (тошнота, рвота, боль или тяжесть в эпигастрии, анорексия, изжога);
- Эрозии и язвы желудка и/или ДПК (без осложнений);
- Отеки - блокада PGE₂ (PGE₂ расширяет сосуды и усиливает почечный кровоток);
- Артериальная гипертензия.

Потенциально смертельные (1-2%):

- Желудочно-кишечные кровотечения и перфорация язвы (неселективные НПВС);
- Тромбоз (суперселективные НПВС - коксибы);
- Сердечная недостаточность (все НПВС).

Предложено селеносодержащее противовоспалительное ЛС – зилеутон (или зилейтон). Он дополнительно обладает иммуномодулирующим (активизирует ЕКК) и радипротекторным действием. Противовоспалительное действие обусловлено блокадой второго ключевого фермента обмена арахидоновой кислоты – липоксигеназы (ЛОГ; см. Рисунок 16). Зилеутон способен восстанавливать обоняние. Увеличение ЛОГ отмечено при бронхиальной астме, ревматоидном артрите (РА) и неспецифическом язвенном колите. При БА назначают ингибиторы рецепторов лейкотриенов (зафирлукаст, монтелукаст и др.).

Глюкокортикоиды, или глюкокортикостероиды (ГКС) – общее собирательное название подкласса гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов. По противовоспалительному действию ГКС нет равных среди лекарственных средств. Кроме этого, эти средства обладают иммуноотропным, перmissiveм (увеличивает количество адренергических рецепторов и повышает физиологическую активность катехоламинов) и метаболическим действием, влияя на все виды обмена.

ГКС оказывают физиологические эффекты на иммунную систему:

- моделируют селекцию тимоцитов;
- регулируют секрецию Th-1 и Th-2, цитокинов, подавляют Th-тип иммунного ответа (ИЛ-2).

Фармакологические эффекты ГКС:

- снижают поступление лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии (ELAM-1 и ICAM-1) эндотелиальных клеток (ЭК) и транскрипции генов противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО α);
- изменяют функциональную активность лейкоцитов, эпителиальных клеток и фибробластов;

- подавляют активность фосфолипазы A₂ за счет индукции синтеза липокортина;
- подавляют активность ЦОГ-2;
- подавляют экспрессию генов металлопротеаз (коллагеназа, стромелизин);
- ингибируют синтез и конечные эффекты гуморальных медиаторов воспаления;
- стимулируют апоптоз Т- и В-лимфоцитов.

Различают 3 основных вида терапии с помощью ГКС:

- заместительная, при этом предпочтение отдается природным гормонам в связи с большим влиянием их на минеральный обмен;

- супрессивная при аденогенитальных, гормональноактивных процессах;
- фармакодинамическая (ФД).

Последняя по длительности может быть кратковременной (около недели), средней длительности (около месяца) и длительная ГКС терапия (многие месяцы, годы или пожизненно).

Виды ФД терапии ГКС:

- непрерывная схема – по 2/3 суточной дозы утром и 1/2 дозы днем;
- альтернирующая – через день по удвоенной дозе;
- интермиттирующая – прием по 3-4 дня, затем такой же перерыв;
- пульс терапия.

Кратковременная ГКС терапия используется при неотложных ситуациях (шок, астматический статус и др.) или в супердозах, для так называемой пульс-терапии (чаще при аутоиммунных кризах). Длительная ГКС терапия проводится минимально эффективными дозами с оперативной регуляцией этих доз, переход на альтернирующий метод применения. Для улучшения переносимости ГКС используют методы местного применения (мази, ингаляции). Внутрисуставное введение ГКС, хотя уже и прошло пик популярности, применяется при моно-или олигосиновите, устойчивых к терапии НПВС. Указывается, что ГКС при ревматоидном артрите тормозят разрастание пайнуса и при длительном применении играют роль базисного средства. Появились данные о подавлении прогрессирования эрозивного процесса в суставах при длительной терапии низкими дозами ГКС (10 мг преднизолонa, 8 мг метилпреднизолонa), а также о положительном влиянии на функциональный статус пациента.

Основные побочные реакции ГКС:

- повышение массы тела;
- повышение АД;
- тератогенное действие;
- задержка натрия и воды, потеря калия;
- остеопороз;

- диабетогенный эффект;
- петехии и экхимозы.

Для более оптимального выбора ЛС можно пользоваться таблицей предложенной фирмой «Фармация и Апджон Инк» (Таблица 84).

Таблица 84 - Сравнительная характеристика активности ГКС

ЛС	Эквивалентная доза	ПВА	ГКА	МКА	Угнетение гипофиза	Увеличение массы тела	Мышечная атрофия	АГ	ПЭ на ЭКГ	Нарушение психических функций
Гидрокортизон	20	1	0,8	1	1	++++	0	++++	++++	++++
Преднизолон	5	4	4	0,8	4	++	0	++	+++	+++
Метилпреднизолон (мед-рол)	4	5	5	0,5	5	+		+	+	+
Триамсинолон	4	5	5	0,5	5	0	++++	+	+	+++
Дексаметазон	0,75	25	0	0	40-50	+++	+++	++	++++	++
Бетаметазон	0,6	25	0	0	40-50	+++	+++	++	++	++

Примечания: ПВА – противовоспалительная активность, ГКА – глюкокортикоидная активность, МКА – минералокортикоидная активность, АГ – артериальная гипертензия.

Базисные ПВС (БПВС; медленнодействующие ЛС).

НПВС и ГКС быстро купируют клинические признаки воспаления, однако СОЭ, рентгенологические изменения костей, прогрессирование многих иммунозависимых процессов фактически не поддаются влиянию короткодействующих ПВС. Для этого требуются так называемые базисные ЛС, влияющие более определенно на патогенез заболевания.

Ремиссии лучше достигнуть с помощью БПВС, если длительность болезни не более 6-12 месяцев, но даже на поздних этапах можно с помощью поддерживающих доз этих средств проводить профилактику васкулитов, вторичного амилоидоза. Базисная терапия ревматоидного артрита (РА), или болезнь – модифицирующая, показана всем пациентам (при отсутствии противопоказаний), как можно раньше в так называемое «терапевтическое окно» (несколько месяцев от появления первых симптомов РА).

Общие особенности БПВС:

- способность подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток (иммуносупрессия), а также пролиферацию синовиоцитов и фибробластов, что сопровождается выраженным снижением клинико-лабораторной активности;

- стойкость клинического эффекта, в том числе и после отмены ЛС;
- способность задерживать развитие эрозивного процесса в суставах;
- способность индуцировать клиническую ремиссию;
- медленное развитие клинически значимого эффекта (в течение 1-3 месяцев)

БПВС показаны всем пациентам с РА. Все БПВС в настоящее время делят на лекарственные средства I и II ряда.

БПВС первого ряда (Таблица 85):

- метотрексат;
- сульфасалазин;
- лефлуномид;
- гидроксихлорохин (ряд ученых относят его ко II ряду).

БПВС второго ряда:

- D-пеницилламин;
- другие (кроме метотрексата) цитостатики: циклоспорин, азатиоприн.

Таблица 85 – Базисные противовоспалительные средства первого ряда

I ряд	
Метотрексат	назначают при любых формах РА по 7,5-15 мг в неделю. Дозу постепенно повышают на 2,5 мг каждые 2-4 нед до хорошего эффекта или появления побочных реакций. Назначается рет ос еженедельно по 2 последующие дня дробно на 3-4 приема каждые 12 ч. Сочетают с фолиевой кислотой по 1-2 мг/сутки. Лечение 6-12 недель.
Лефлуномид	назначают при любых формах РА, даже до полной верификации диагноза. Прием 4-8 недель, по 20 мг/сутки, можно начинать с ударной дозы по 100 мг/сутки 3 дня, а затем по 20 мг/сутки. Переносится лучше, чем метотрексат и лучше качество жизни, но стоимость больше.
Сульфасалазин	Обеспечивает контроль над РА при умеренной и низкой активности без системных проявлений. Назначается на 8-12 недель по 1-2 г/сутки, начиная с 0,5 г/сутки в неделю и доводится до 2 г/сутки.
Комбинации	метотрексат+сульфасалазин (или плюс третье ЛС – гидроксихлорхин).

Д-пеницилламин получен путем гидролиза пенициллина. Относится к комплексам: связывается с медью крови (при болезни Вильсона), тканей (при ревматических процессах), с иммуноглобулинами крови (при иммунокомплексной патологии).

Комплекс иммуноглобулин А (IgA) с α_1 -антитрипсином является маркером деструкции кости. Д-пеницилламин, соединяясь с IgA, высвобождает α_1 -антитрипсин с последующей инактивацией протеолитических ферментов и уменьшением деструкции кости.

Показания к назначению Д-пеницилламина:

- ревматоидный артрит серопозитивный, с ревматоидными узелками, с васкулитом, с амилоидозом;
- некоторые формы системных васкулитов;
- полиндромный ревматизм;
- хронический активный гепатит;
- болезнь Вильсона (гепато-лентикулярная дегенерация).

При ревматоидном артрите эффективность Д-пенициллина составляет 25-30%.

Побочные реакции:

- потеря вкуса (связывание цинка);
- изъязвление слизистой оболочки рта;
- стоматит;
- кожные изменения (обычно через 6 месяцев);
- зуд;
- тромбоцитопения;
- протеинурия;
- редко макроцитоз, клитеромегалия, вирилизация.

4-аминохинолиновые ЛС обладают разнообразными фармакологическими эффектами:

- противовоспалительным;
- противовирусным;
- антипаразитарным;
- антиоксидантным;
- антипролиферативным;

- фотопротективным;
- гиполипидемическим (снижает общий холестерин крови на 10% и на 21% уменьшает риск инфаркта миокарда);
- гипогликемическим;
- анальгетическим действием.

Столь многообразные эффекты свидетельствуют о том, что эти ЛС действуют на ключевые биохимические процессы в клетке. В последние годы предполагают, что 4-аминохинолиновые ЛС, являясь слабыми основаниями, селективно накапливаясь в цитоплазме макрофагов (возможно и в других клетках), увеличивают pH в клетке, что нарушает процессинг и презентацию переработанных антигенов CD4+ Т-лимфоцитам. Кроме этого, эти ЛС подавляют пролиферацию Т-лимфоцитов, ингибируют синтез интерлейкина-1, ФНО-α и др., индуцируют апоптоз иммунокомпетентных клеток и эндотелия, способствуют элиминации поврежденных иммунных клеток. Апоптоз ассоциируется с нарушением васкуляризации соответствующих клеток (важно при ревматоидном синовите).

Выявлено, что 4-аминохинолиновые производные уменьшают гепатотоксичность метотрексата. Предполагается, что они уменьшают резистентность к ЛС, так как ингибируют насосную функцию гликопротеинов, которые «откачивают» из клетки лекарст-во.

Применяют из этой группы хлорохин и гидроксихлорохин (плаквенил). ПЭ не частые и обычно не опасные. Например, обратимое нарушение зрения из-за отложения лекарства в роговице и в сетчатке, поседение волос.

Показания к назначению:

- красная волчанка (системная и дискоидная);
- ревматоидный серонегативный артрит, спондилоартрит (болезнь Бехтерева);
- полициклическая ревматическая лихорадка;
- эозинофильный фасциит;
- синдром Шегрена;
- ювенильный дерматомиозит.

Доксициклин единственный ингибитор металлопротеаз и в субантибиотической дозировке применяется для лечения периодонтита. В эксперименте доксициклин ингибирует коллагеназу и желатиназу и предупреждает усиление синтеза металлопротеаз под влиянием провоспалительных цитокинов. Ингибирует индуцибельный синтез оксида азота. Предварительные данные показывают, что доксициклин может обладать структурно-модифицирующими эффектами при остеоартрозе (ОА).

В конце 40-х годов Сигрид Шварц предложила для лечения ревматоидного артрита сульфасалазин, исходя из тогдашнего понятия о роли кишечной инфекции в развитии заболеваний суставов. В силу различных причин это ЛС не получило должного авторитета в ревматологии. В настоящее время ЛС переживает «ренессанс». Оказалось, что его эффект близок к эффекту других базисных средств, но переносимость лучше. Есть предположение, что эффективность салазопрепаратов объясняется блокадой липоксигеназы - второго ключевого фермента обмена арахидоновой кислоты, а также ЦОГ. Гидроксихлорохин и сульфасалазин являются самыми эффективными для монотерапии при легких и среднетяжелых вариантах течения заболеваний, и они более эффективны, чем ЛС золота и Д-пеницилламин.

Цитостатики в лечении не онкологических пациентов - это всегда последняя ступень, это лекарственная терапия отчаяния (кроме метотрексата). Имеется целый ряд критериев, определяющих назначение цитостатиков. Преимущественной мишенью действия цитостатиков являются клетки крови (лимфоциты, нейтрофилы), макрофаги (моноциты), фибробласты, тучные клетки. ПР обусловлены или избыточным торможением вышеуказанных клеток или блокадой обмена эпителиальных клеток ЖКТ, урологической системы, а метотрексат обладает достаточно выраженным гепатотоксическим дей-

ствием. Сводные данные о побочных эффектах цитостатиков представлены в Таблице 86.

Таблица 86 – Побочные эффекты цитостатиков

Побочный эффект	Циклофосфамид	Азатиоприн	Метотрексат	Циклоспорин
Нарушение menses	+	-	-	+
Азооспермия	+	-	-	?
Поражение печени	-	+	++	(+)
Угнетение костного мозга	+	+	+	+
Развитие инфекции	+	-	+	+
Хромосомные абберации	++	++	+	?
Тератогенность	+	-	++	+
Канцерогенность	+	+	-	+

Показания к назначению:

- системная красная волчанка (при люпус-нефрите, тромбоцитопении, пневмоните, цереброваскулите, миоците);
- системные васкулиты;
- ревматоидный артрит;
- дерматомиозит или полимиозит.

Азатиоприн и циклофосфамид полезны при упорном ревматоидном артрите, особенно если есть системные проявления. Полезность ограничена токсичностью.

Из цитостатиков наиболее популярен метотрексат. Доказательства эффективности есть. Он является «золотым стандартом» лечения ревматоидного артрита. ЛС снижает синтез ДНК и белка (блокирует превращение глицина в серин, гомоцистена в метионин). При длительном применении снижается всасывание его в кишечнике, что требует увеличения дозы. Эффект наступает через 4-6 недель, хорошо переносится при назначении 7,5-15 мг в неделю до объективных признаков улучшения или появления тяжелых ПЭ.

Побочные реакции наблюдаются приблизительно у 1/3 пациентов: кожная сыпь у 9%, алопеция - у 3%, желудочно-кишечные расстройства у 17-62%, значительно реже интерстициальный фиброз легких, цитопения. Уменьшение дозы метотрексата и добавление фолиевой кислоты снижает частоту побочных реакций.

Показания к назначению метотрексата:

- различные ревматические заболевания;
- склерозирующий холангит;
- первичный билиарный цирроз печени;
- псориаз;
- саркоидоз;
- воспалительные заболевания кишечника;
- бронхиальная астма.

Селективный цитостатик циклоспорин А разработан фирмой «Сандоз» в 1970-72 гг. и первоначально предназначался для подавления трансплантационного иммунитета. ЛС блокирует синтез интерлейкина моноцитами и Т-хелперами, γ -интерферона клетками СД 4+ и др.

Циклоспорин А имеет следующие преимущества перед другими цитостатиками:

- не подавляет способность нейтрофилов к хемотаксису и фагоцитозу;
- в иммунодепрессивных дозах не угнетает функцию костного мозга;
- сохраняется эффект после отмены.

Показания к назначению циклоспорина А:

- при ревматоидном артрите;
- при полимиозите, дерматомиозите;

- при системной красной волчанке;
- при некоторых вариантах системной склеродермии.

Для преодоления резистентности к БПВС в достаточно высоких дозах (метотрексат 15–20 мг в неделю, сульфасалазин 2000 мг/сутки, лефлуномид – 20 мг/сутки) назначают:

- биологические лекарственные средства (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и др.);
- ГКС;
- комбинированную базисную терапию;
- БПВС второго ряда (циклоsporин).

Цель фармакотерапии ревматоидного артрита (РА): достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии. Поэтому в настоящее время лечение базисными лекарственными средствами начинают как можно раньше, желательно в течение первых 6 месяцев от начала болезни, даже когда диагноз РА полностью не доказан. Предложено новое базисное лекарственное средство – лефлуномид (антипиримидиновый) с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. По химической структуре – низкомолекулярное (270 аминокислот) синтетически производное изоксазола, который в организме быстро трансформируется в активный метаболит – малонитиламид, получивший название терилефлуномид. Высокая эффективность и низкая токсичность при РА продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Для раннего РА очень важно его способность ингибировать активность остеокластов и взаимодействие Т-лимфоцитами - «антигенпрезентирующими» клетками на ранних стадиях иммунного ответа, а также быстрым началом действия (через 4 недели и эффект сохраняется по крайней мере 5 лет). К 4 месяцам подавление воспаления синовию на фоне лечения лефлуномидом выражено в большей степени, чем лечение метотрексатом.

Лефлуномид сегодня:

- единственное ЛС, специально разработанное для базисной терапии РА;
- ЛС первого ряда в лечении раннего РА;
- высокоэффективно замедляет прогрессирование РА в течение 5 лет;
- низкий риск ПР, т.е. хорошо переносится;
- улучшает качество жизни;
- однократный прием в сутки – удобно для пациентов.

Побочные реакции отмечаются редко (периферические нейропатии).

Широкое применение лефлуномида при ревматоидном артрите сдерживается высокой его стоимостью. В настоящее время начали применять биологические агенты, действие их направлено на связывание провоспалительных медиаторов, продуцируемых клетками синовиальной оболочки. Одним из наиболее значимых цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита и других воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Его повышение стимулирует рост других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), прохождение их через печень приводит к увеличению концентрации СРБ, фибриногена и других протеинов, к снижению альбумина, трансферина (Рисунок 18). Молекулярный механизм провоспалительного действия ФНО- α объясняется связыванием фактора транскрипции NF- κ B. Последнее ведёт к пролиферации синовиальной ткани, привлечению лейкоцитов в зону воспаления, выбросу агрессивных металлопротеаз, активации остеокластов. Целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам и к другим биологически активным молекулам, является перспективным. В последние годы в практику лечения ревматоидного артрита и болезни Бехтерева внедрен инфликсимаб. Это химерное моноклональное антитело к ФНО- α , состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% - из мышиного протеина.

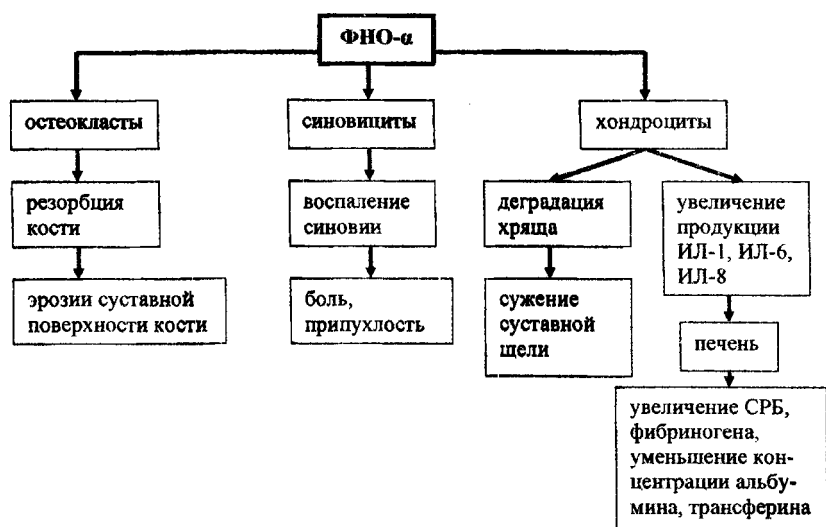


Рисунок 18 – Механизм действия фактора некроза опухоли α (ФНО-α)

Биологические ЛС (Таблица 87):

- инфликсимаб (взаимодействует с ФНО-α);
- ритуксимаб (взаимодействует с СД 20 В-лимфоцитов);
- анакинра (взаимодействует с ИЛ-1);
- абатасепт (взаимодействует с СД 80, СД 86, СД 28).

Таблица 87 – Характеристика основных ЛС биологической группы

Группы ЛС	Характеристика	ЛС
Ингибиторы синтеза и биологической активности ФНО-α	Химерные антитела к ФНО-α: 2 растворимых рецептора ФНО-α соединенных с IgG ₁ человеческими моноклональными анти-ФНОα-антителами	Инфликсимаб, Этанерцепт, Адалимумаб
Антагонисты рецепторов ИЛ-1	Рекомбинантный негликозилированный антагонист рецепторов ИЛ-1	Анакинра*
Антитела к рецепторам ИЛ-6	Рекомбинированные гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6, связанные с IgG ₁	Тоцилизумаб (актемра)
Блокаторы активности Т-лимфоцитов	Рекомбинантный человеческий сливной протени, состоящий из внешнего домена цитотоксического антигена – 4Т лимфоцита (сTZA-4) и тяжелой цепи Fc фрагмента IgG (CTZA-4Ig)	Абатасепт
Блокаторы СД 20 рецепторов В-лимфоцитов	Химерные моноклональные антитела против СД 20. Человеческие моноклональные антитела против СД 20	Ритуксимаб (мабтера), Окрелизумаб*

Примечание: * - в России на 2009 г. не зарегистрированы

ФНО-α синтезируется активированными Т-клетками, моноцитами и макрофагами. Инфликсимаб предупреждает активацию антиген-специфических Т-клеток и тем самым

потенцирует антипролиферативный и противовоспалительный эффект лефлуномида. Доза инфликсимаба на 1 кг массы тела: мини-доза 3 мг/кг, макси-доза – 10 мг/кг. Вводится путем инфузии в/в начальная доза 3 мг/кг, через 2 и 6 недель, далее по 3 мг/кг каждые 8 недель. Длительность терапии не менее 1 года.

Инфликсимаб (ремикейд):

- в течение 8 часов снижает лабораторные показатели активности;
- в течение 48 часов уменьшает признаки и симптомы РА и болезни Бехтерева;
- обеспечивает длительный контроль заболевания;
- останавливает прогрессирование процесса в суставах, в суставах позвонков, предупреждает анкилозы, единственное ЛС, блокирующее деструкцию суставов;
- эффективен на всех стадиях заболевания;
- хорошая переносимость (частота побочных реакций не отличается от плацебо).

Отрицательные стороны:

- угнетение иммунитета противoinфекционного и противоопухолевого (рост развития лимфом);
- риск развития аллергических реакций;
- описан случай интерстициальных пневмоний, выявлены антикардиолипидные антитела;
- высокая стоимость.

Показания к назначению: РА, болезнь Бехтерева, болезнь Крона, псориатический артрит, если нет улучшения на монотерапию лефлуномидом и другими БПБС.

Перспективным считается применение моноклональных антител к В-лимфоцитам - ритуксимаб при РА. Экспериментально доказана роль В-лимфоцитов в регуляции Т-клеточного иммунного ответа при РА, а именно, в активации CD4+ Т-клеток по Th типу в воспаленной синовиальной ткани, в качестве специфических антигенпрезентирующих клеток, причем в 100-1000 раз выше, чем другие клетки (макрофаги, дендритные клетки). Презентируется широкий спектр аутоантигенов. Ритуксимаб (Mab Thera) представляет собой химерные моноклональные антитела к CD 20. Клеточный мембранный антиген, экспрессия которого характерна для ранних и зрелых В-лимфоцитов, CD 20 является привлекательной мишенью для фармакологического воздействия.

Эффект ритуксимаба (мабтера):

- удаление В-лимфоцитов за счёт комплементзависимой клеточной цитотоксичности, антителзависимой клеточной цитотоксичности;
- индукции апоптоза.

Насколько это направление лечения аутоиммунных заболеваний оправдает себя, несомненно, станет известно в будущем.

Рациональная фармакотерапия остеоартрита (остеоартроза).

Остеоартроз или остеоартрит (ОА) традиционно определяются как «хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризуется дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрытно протекающим умеренно выраженным синовитом». Все больше данных о том, что остеоартроз представляет собой воспалительный процесс. Эта позиция принята в зарубежной литературе (остеоартрит). При остеоартрите в процесс вовлекаются все структуры сустава, включая хрящ, синовиальный и подлежащую кость. Клетки каждой из перечисленных тканей имеют независимые возможности для инициирования и поддержания ответа на повреждение, приводящего к нарушению метаболизма и разрушению хряща.

В норме существует строгая регуляция обновления матрикса – тонкий баланс между синтезом и разрушением. При ОА этот баланс нарушается, причем усиливается как синтез, так и распад матрикса с преобладанием катаболизма.

Лечение ОА остается не решенной проблемой. Выделяют 2 группы лекарственных средств: симптоматические и болезнь (синдром) - модифицирующие лекарственные средства. По традиции назначают НПВС, хотя они имеют ряд недостатков:

- недостаточный анальгетический эффект;
- частые осложнения со стороны ЖКТ;
- оказывают неблагоприятное действие на суставной хрящ.

При ОА НПВС-гастропатия наблюдается до 30% случаев. Абсолютно безопасных ЛС нет. Ацеклофенак имеет меньший риск непереносимости (частично из-за короткого T-50). Мелоксикам и ацеклофенак кумулируются. При синовите начинать лечение следует с диклофенака, индометацина, кеторолака для купирования (уменьшения) суставной боли, а далее назначать ацеклофенак, который не обладает деструктивным действием на суставной хрящ. В последнее время данные по ацеклофенаку были углублены и подтверждены, в частности фирмой Гедеон Рихтер. По данным этой фирмы Аэртал® (ацеклофенак) быстро купируют болевой синдром при ОА, РА, болезни Бехтерева, постоперационную или посттравматическую боль.

По характеру влияния на хрящевую ткань НПВС делятся на три группы:

- ингибирующие – индометацин, напроксен, ибупрофен, нимесулид;
- нейтральные – аспирин, пироксикам;
- стимулирующие – аэртал.

Выявлено влияние Аэртала на метаболизм гиалинового хряща при ОА:

- селективно ингибирует синтез синовиальной ЦОГ-2;
- стимулирует синтез компонентов матрикса хряща: глюкозаминогликанов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты;

- замедляет процессы деградации матрикса хряща: ингибирует активность IL-16 и ФНО α , стимулирует синтез антагонистов рецепторов IL-1 (IL-1Ra) синовиоцитами и хондроцитами, подавляет IL-1 стимулированную продукцию металлопротеаз, снижает продукцию NO хондроцитами;

- тормозит апоптоз хондроцитов.

Аэртал обладает хорошей переносимостью со стороны ЖКТ из-за незначительного угнетения синтеза P_g слизистой оболочки желудка, не увеличивает риск кардиоваскулярных осложнений. За 15 лет проведено лечение аэрталом более 96,6 млн. пациентов, с более 90% положительным результатом.

Цели лечения ОА:

- снижение симптоматики
- предупреждение дальнейшего прогрессирования дегенеративных процессов в суставном хряще

Для лечения ОА предусматривается:

- подавление воспалительных факторов: секреции провоспалительных цитокинов, увеличения P_{gE}, снижение активности ферментов синовиальной оболочки;
- подавление деструкции хряща: синтеза металлопротеаз, деградации коллагеновых волокон, протеолитической активности, увеличение синтеза ГАГ (глюкозаминогликанов);

- подавление ригидности субхондральной кости;
- улучшение lubricации (смазывания) сустава, т.к. при ОА уменьшается вязкость и эластичность синовиальной жидкости. Синовиальная жидкость, кроме смазки, осуществляет питание хряща (в хряще нет сосудов).

Группа европейских экспертов при лечении ОА рекомендует учитывать:

- наличие факторов риска (ожирение, нежелательные механические факторы, повышенная физическая активность);
- наличие общих признаков (возраст, сопутствующие заболевания, прием лекарственных средств);
- выраженность синдрома боли и функцию сустава;

- наличие синовита;
- локализация и степень функциональных повреждений.

Самой частой локализацией ОА является коленный сустав (у 10% мужчин старше 55 лет). Коксартроз сильнее других локализаций инвалидизирует больных.

Рекомендации EULAR (2003) по лечению ОА коленного сустава:

1. Оптимальное лечение остеоартрита требует комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов.
2. При лечении остеоартрита учитывать факторы риска и др.
3. Немедикаментозная терапия остеоартрита должна включать обучение пациента, физические упражнения, использование вспомогательных средств (супинаторы, фиксаторы коленного сустава и др.) и снижение массы тела.
4. Парацетамол (ацетаминофен) внутрь как средство первой линии, при наличии эффекта – средство выбора для длительного использования;
5. Лекарственное средство для местной терапии (НПВС) обладают клинической эффективностью и безопасностью.
6. НПВС применяют у пациентов, не реагирующих на парацетамол. При риске гастропатии необходимо использовать неселективные НПВС в комбинации с гастропротекторами или селективные ингибиторы ЦОГ-2.
7. Опиоидные анальгетики с или без парацетамола – альтернатива в лечении, если есть противопоказания к назначению НПВС (включая и селективные) или их неэффективности.
8. Модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота) при остеоартрите обладают симптоматическим эффектом и могут изменять структуру хрящевой ткани.
9. Инъекции ГКС внутрь сустава показаны при воспалительном процессе в коленном суставе, особенно при наличии выпота.
10. Эндопротезирование необходимо применять у пациентов с выраженными рентгенологическими изменениями, резко выраженным болевым синдромом, выраженными функциональными нарушениями.

Эти рекомендации фактически совпадают с таковыми для лечения коксартрозов. (Европейская антиревматическая лига).

В настоящее время в комплексную терапию остеоартрита включены лекарственные средства замедленного типа – симптомо (синдрома) или болезнь модифицирующей терапии (СМТ).

Требования к такой терапии:

- уменьшение боли;
- улучшение функции суставов;
- восстановление (или улучшение) степени сужения суставной щели, сжимаемости хряща;
- в идеале – добиться обратного развития ОА.

Классификация лекарственных средств для лечения остеоартроза представлена в Таблице 88.

Из новых лекарственных средств, принимаемых при ОА, следует указать на лорноксикам (ксефокам). Согласно данным производителя, отмечается хорошая переносимость и высокая эффективность: быстро уменьшает или устраняет боль и сокращает длительность утренней скованности и улучшает функцию суставов. Ведущим в механизме действия - торможение освобождения свободных радикалов кислорода из активных лейкоцитов, что усиливает ПВ и анальгетические эффекты. По анальгетическому эффекту ксефокам приравнивается к 20 мг морфина. В терапевтических дозах стимулирует синтез протеогликанов, предупреждает деструкцию хряща. Фармакокинетика: связь с белками крови на 90%, в плазме находится 10-12 часов в терапевтической кон-

центрации Т-50 = 4 часам, мало ПЭ. В печени полностью метаболизируется: выводится 1/3 – почками и 2/3 печенью. Выраженно блокирует ЦОГ-2, ИЛ-6 и др.

Таблица 88 – Классификация лекарственных средств для лечения ОА

Группы	ЛС	Комментарии
ЛС модифицирующие симптомы заболевания		
А. Аналгетики Б. НПВС	Трамadol Парацетамол, другие неселективные и селективные НПВС	Эффект на симптомы без влияния на структурные изменения
ЛС моделирующие структурные изменения		
А. ЛС, влияющие на симптомы и структурные из- менения	Хондроитин сульфат (ХС) Глюкозамин сульфат (ГС) Пиаскледин 300 Диацетин	Доказано снижение сим- птомов и замедление Rtg прогрессирования ОА
Б. ЛС, влияющие только на струк- турные изменения	Доксициклин Бифосфонаты Ингибиторы протеина RANKL Ингибиторы катепсина К	Доказано замедление процесса ОА без влияния на симптомы заболева- ния.

Различают 4 вида боли по механизму развития при ОА:

- основным механизмом считается постепенная деградация и снижение синтеза матрикса хряща, потеря им своих амортизационных свойств, нарушение баланса костного обмена в подлежащей кости с развитием остеофитов;
- вторичный синовит (практически у всех пациентов);
- преимущественно ночные боли в области крупных суставов чаще всего обусловлены сосудистыми нарушениями (венозная гиперемия) или невропатиями (туннельные, корешковые синдромы);
- внезапные боли при ходьбе с быстрым развитием синовита («блокада сустава») появляется вследствие внезапного внедрения остеофита в мягкие ткани или попадание обломка его в полость сустава.

При наличии синовита с болями показаны НПВС, помня о том, что длительный прием неселективных НПВС может вызвать ПР (гастропатия, нефропатия и т.д.). С неблагоприятным ЖКТ анамнезом показан мелоксикам по 7,5-15 мг/сутки, нимесулид по 100-200 мг/сутки (прием до 2 недель) или целекоксиб по 100-200 мг/сутки.

Появились инъекционные формы мелоксикама. Эффект наступает через 30 минут, «ступенчатая терапия»: 3-6 дней вводится в/м для снятия обострения, а затем в дозе 15 мг внутрь. Новая форма нимесулида в виде гранулята увеличивает биодоступность. В то же время в последние годы опубликован ряд работ, в которых указывается на гастро-токсичность (гепатотоксичность) и нефротоксичность нимесулида.

Медленно действующие структурно-модифицирующие ЛС при ОА получают из хряща животных или синтетическим путем компоненты матрикса хряща. Обладая комплексным механизмом действия и тропностью к хрящу, ХС и ГС встраиваются в структуру хрящевой ткани, стимулируя её синтез и угнетая деструкцию. Основной критерий эффективности – уменьшение боли и потребности в НПВС, улучшение функции сустава. Хондроитин сульфат – высокомолекулярный полисахарид из группы протеогликанов – неотъемлемой частью агрекановой молекулы хряща. Глюкозамин является субстратом для синтеза протеогликанов. Хондроитин и глюкозамин обладают собственным и противовоспалительным действием не за счет блокады синтеза Pg, а путем подавления активности лизосомальных ферментов и ингибирования супероксидных радикалов. Положительное влияние на хрящ обусловлено подавлением катаболических процессов и стимуляцией анаболических процессов в хряще.

Механизм действия хондроитин сульфата до конца не ясен, а есть только предположения. Механизм действия глюкозамин сульфата изучен намного лучше. В эксперименте показано стимулирующее влияние глюкозамин сульфата на синтез белкового ядра агрекана и снижение уровня МП. Глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат – «модификаторы биологического ответа», они уменьшают патологические проявления в хряще в ответ на нагрузку и повышают способность хряща к самовосстановлению. Молекулярный механизм действия глюкозамин сульфата заключается в его влиянии на фактор активации противовоспалительных генов – NF-κB. Глюкозамин является моносахаридом. В организме синтезируется из глюкозы посредством гексоаминного биосинтетического пути. Выпускается в виде солей глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида.

Структур (хондроитин сульфат) и дон (глюкозамин сульфат) в контролируемых исследованиях показало замедление Rtg-прогрессирования по степени сужения суставной щели коленного сустава. Комбинированным ЛС является терафлекс (хондроитин сульфат 400 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг), который также показал свою эффективность в клинических исследованиях.

Отечественные дженерики: хондрозамин (хондроитин сульфат 200 мг и глюкозамина гидрохлорид 250 мг), хондроитин сульфат (250 мг) не подвергались РКИ.

При коксартрозе улучшение клиниции наблюдается при применении гласкледина 300, при гонартрозе – диацерина (ингибитор ИЛ-1). Прием в течение 3 лет дон показало снижение темпа сужения суставной щели, не было выявлено корреляции боли с замедлением прогрессирования ОА.

В нормальном функционировании хряща играет роль гиалуроновая кислота и гиалуронан (ЛС афлутон, остегил, ферматрон). Они осуществляют амортизационную, лубрикационную функцию, являются субстратом для синтеза протеогликанов, защищают болевые рецепторы синовиальной оболочки от раздражения, улучшая свойства синовиальной жидкости, улучшают проникновение питательных веществ, необходимых для построения матрикса хряща. Афлутон обладает положительным влиянием на хрящ, увеличивает его плотность, высоту. Внутрисуставные ЛС гиалуронана ведут к быстрому купированию боли, нормализации синовиальной жидкости.

Вследствие того, что ЦОГ-2 отсутствует в интерстиции почек, а расположена преимущественно в почечных канальцах, специфические ингибиторы ЦОГ-2 могут быть использованы при начальной и умеренной почечной недостаточности без уменьшения суточной дозы. Неселективные НПВС усугубляют тяжесть ОА при длительном применении, поэтому их назначают короткими курсами и в низких дозах. Плохо влияют на хрящ производные индолуксусной (индометацин), и пропионовой (ибупрофен, напроксен) кислот, они также на 30% ускоряют Rtg прогрессирование процесса. Все неселективные НПВС уменьшают синтез гликозаминогликанов (ГАГ), необходимых для регенерации хряща, тогда как селективные ингибиторы ЦОГ-2 этого не делают, а способны положительно воздействовать на ремоделирование костной ткани, т.к. активация остеокластов происходит при активном участии именно ЦОГ-2. Однако для окончательного подтверждения этого факта требуются дальнейшие РКИ.

При деструктивной боли при ОА показан парацетамол (500-2000 мг/сутки) или трамадол (50-150 мг/сутки), при ночных болях – пентоксифиллин, периферический вазодилатор, при неврогенных болях – витаминотерапия, при туннельной боли – бета-метазон (дипроспан) и с новокаином при корешковом синдроме.

Среди модифицирующих лекарственных средств имеется достаточно средств, но без доказательной базы, исключение – глюкозамин сульфат. Окончательно решение вопросов об этих средствах принадлежит времени и дальнейшим РКИ. ЛС терафлекс (глюкозамина гидрохлорид 500 мг + хондроитина сульфат 400 мг) снимает воспаление в суставах, стимулирует восстановление хряща, улучшает подвижность по данным про-

изготовителя. Выпускается по 60 капсул в упаковке. Требуется больше РКИ для этого средства.

Большинство (75%) включаемых в анализ РКИ использовали оригинальное ЛС глюкозамин сульфата (Дона) производства Rollapharm.

Глюкозамин оказался эффективным для уменьшения боли, улучшения функции суставов, предотвращения сужения суставной щели.

В отличие от плацебо глюкозамин улучшал функцию коленного сустава, в то же время на боль в этом суставе действовал подобно плацебо.

В двух РКИ сделаны выводы о том, что длительный прием глюкозамин сульфата в дозе 1500 мг/сутки замедляет прогрессирование дегенеративных процессов в суставе.

В целом, на сегодняшний день глюкозамин сульфат является единственным лекарственным средством, для которого доказано снижение риска эндопротезирования суставов при длительном приеме (в среднем 5 лет). ЛС различных фирм могут отличаться друг от друга по составу и, следовательно, по эффективности и безопасности фармако-терапии.

Лечение остеоартрита (ОА) по данным клинических рекомендаций Российской Федерации «Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов». Под ред. проф. Лесняк О.М. - Москва, 2006 г.

Медикаментозное лечение.

1. При слабой или средней интенсивности боли в суставах при ОА лечение начинают с парацетамола в суточной дозе до 4 г. Он же предпочтителен, когда необходим длительный прием анальгетика (А).

Доказательства. При слабой и умеренной боли при ОА парацетамол эффективнее плацебо и одинаково эффективен с другими НПВС (А). При средней и сильной боли в суставах, обусловленной ОА, другие НПВС в рекомендуемых дозах более эффективны, чем парацетамол, при этом их прием в течение 12 недель столь же безопасен, чем прием парацетамола (А). При длительном приеме (2 года и более) парацетамол в рекомендуемых дозах столь же безопасен, как плацебо и безопаснее других НПВС (А).

2. При ОА НПВС в минимально эффективной дозе назначаются на короткий срок (не более 1 месяца) дополнительно к парацетамолу или вместо него лицам, не давшим адекватного ответа на терапию парацетамолом (А). При сильной боли в суставах лечение начинают сразу с других НПВС (А).

Доказательства. НПВС более эффективны, чем плацебо или парацетамол, уменьшают боль в коленных и тазобедренных суставах, но не влияют на улучшение функции сустава. Увеличение суточной дозы НПВС выше максимальной рекомендованной не приводит к значимому увеличению эффективности лечения, но ассоциируются с линейным ростом риска осложнений со стороны ЖКТ (А). НПВС являются средством первого выбора для лечения сильной боли в суставах при ОА (А).

3. Назначение НПВС для длительного приема должно обязательно проводиться с учетом индивидуальной оценки баланса «польза-риск» (А).

Доказательства. Длительный прием НПВС повышает риск опасных для жизни осложнений (А). При приеме более 1 месяца противовоспалительная эффективность НПВС при ОА не отличается от эффекта плацебо. Для большинства НПВС риск развития осложнений со стороны ЖКТ максимален к 50-му дню приема. Для индометацина он составляет 7 дней (С).

4. Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) экономически выгодно только у пациентов с высоким риском развития ЖКТ осложнений (А).

Доказательства. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) не имеют преимуществ по противовоспалительной эффективности перед другими НПВС (А). Коксибы имеют лучший профиль безопасности для ЖКТ, чем неселективные НПВС (А). Уменьшение риска тяжелых осложнений со стороны ЖКТ, наблюдаемое при использовании кокси-

бов, не превышает высоких цен по сравнению с традиционными НПВС при длительном лечении пациентов среднего риска (А).

Факторы риска развития ЖКТ осложнений при приеме НПВС (А):

- возраст 65 лет и старше;
- наличие ОА коленных или тазобедренных суставов;
- наличие ЖКТ кровотечений, язвенных перфораций или стенозов в анамнезе;
- длительный прием больших доз ГКС;
- прием антикоагулянтов или аспирина;
- документированная непереносимость традиционных НПВС;
- наличие у пациентов одновременно двух и более хронических заболеваний внутренних органов (сердце, сосуды, СД, почки, печень);
- потребность в длительном приеме максимальных рекомендованных доз стандартных НПВС;

- курение, злоупотребление алкоголем.

Факторы риска сердечно-сосудистых катастроф при приеме коксибов (А):

- АГ;
- ГЛЖ;
- ИБС и другие проявления атеросклероза;
- атерогенные дислипотеидемии;
- СД;
- ХСН;
- курение;
- СС катастрофы у лиц репродуктивного возраста в семейном анамнезе.

Слабые опиоидные анальгетики (трамадол и кодеин).

5. При неэффективности максимальных разрешенных доз НПВС и отсутствии противопоказаний пациенту с ОА можно назначать трамадол в суточной дозе от 200 до 300 мг (А). Оптимальным является назначение трамадола или комбинаций его с парацетамолом (кодеин+парацетамол) на срок не более 1 недели (С).

Доказательства. У больных ОА, получающих НПВС, дополнительное назначение трамадола в суточной дозе от 200 до 300 мг в виде монотерапии или в сочетании с парацетамолом эффективно уменьшает боль, не контролируемую изолированным приемом НПВС (А). Длительность терапии трамаолом в пределах 1 недели является наиболее безопасной с точки зрения развития толерантности, неэффективности и зависимости (С). Весной 2006 г. ВОЗ сделало заключение, что зависимости к трамадолу не развивается.

Наличие в анамнезе пациента судорожных припадков, зависимости от алкоголя, наркотиков, других ПНС, а также прием ЛС, влияющих на обмен серотонина, является противопоказанием к назначению трамадола и кодеина (С).

Внутрисуставные инъекции ГКС.

6. При наличии выпота и других признаков воспаления в коленном суставе могут быть назначены внутрисуставные инъекции ГКС (А).

Доказательства. Внутрисуставные инъекции ГКС эффективны для снижения боли и улучшения функционального состояния при ОА коленных суставов (А). Используемые дозы метилпреднизолона (40 мг) и триамцинолона (20 мг) приблизительно равнозначны по эффективности. Возможно использование дозы 40 мг триамцинолона (В).

Противопоказания: гемоартроз и инфекция.

7. При позиционной боли механического характера в коленных суставах, а также при ОА тазобедренных суставов, внутрисуставные инъекции ГКС нецелесообразны.

Трансдермальные формы лекарств.

8. У пациента ОА коленных суставов при наличии болевого синдрома, не контролируемого приемом парацетамола, а также у лиц, не желающих принимать НПВС

внутри при наличии показаний к их приему, рекомендуется назначать трансдермальные (локальные) формы НПВС на срок до 2 недель (А).

Доказательства. Трансдермальные формы НПВС при ОА коленного сустава более эффективны, чем плацебо, уменьшают боль в покое и при движениях (А). Эти формы хорошо переносятся (А). Использование в течение 2 недель трансдермальной формы диклофенака не приводит к повышению риска ЖКТ кровотечений (В). Нет доказательств в пользу длительного применения локальных форм НПВС при ОА (А). Индометацин - наименее эффективный из изученных трансдермальных форм НПВС (А). Такую форму НПВС применять при коксартрозе нецелесообразно (Д).

9. Капсацин, экстракт соединений красного перца, при местном применении эффективно уменьшает боли в коленных суставах, обусловленных ОА, хорошо переносится и не имеет системных ПЭ (А).

10. Местное применение диметилсульфоксида при ОА коленных суставов не рекомендуется (В).

Симптоматические ЛС медленного действия.

11. У пациентов с ОА коленных суставов легкой или средней степени тяжести, особенно при непереносимости или противопоказания к приему НПВС с целью уменьшения боли и улучшения функции суставов могут назначаться глюкозамин сульфат или хондроитин сульфат (А).

Доказательства. Глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат, назначаемые внутри, эффективнее плацебо уменьшают боль и улучшают функциональную активность при ОА коленных суставов легкой или средней степени тяжести. При этом отмечается хорошая переносимость ЛС при небольшом количестве ПЭ (А). Анальгетическое действие при использовании глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата сопоставимо с таковым при использовании НПВС, при этом эффект развивается медленнее, но сохраняется дольше после отмены ЛС (А).

Есть основания предполагать наличие структурно-модифицирующих свойств у глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата при ОА коленных суставов. Поскольку к настоящему времени доказательств этого нет, решение о длительном приеме данных ЛС с целью замедления прогрессирования заболевания принимается индивидуально с учетом мнения пациента (Д).

12. С целью уменьшения боли в суставах, улучшения их функции и снижения потребности в анальгетиках и НПВС при ОА коленных и тазобедренных суставов можно назначать экстракт неомыляемых соединений авокадо и сои в суточной дозе 300 мг (А). Эти средства в такой дозировке уменьшают боли в суставах в покое и при нагрузке, снижают функциональные ограничения и потребность в анальгетиках и НПВС, хорошо переносятся и не имеют серьезных ПЭ (А).

ЛС гиалуроновой кислоты (ГК)

13. С целью уменьшения боли и улучшения функциональной активности при ОА коленных суставов могут быть назначены внутрисуставные инъекции ГК, особенно при неэффективности парацетамола и НПВС / противопоказаниях к их использованию (А).

Внутрисуставное введение ЛС гиалуроновой кислоты оказывает умеренный эффект по сравнению с плацебо, уменьшает боль и улучшает функциональную активность при ОА коленных суставов при низком количестве ПЭ (А).

Курс лечения включает в себя 3-5 инъекций высокомолекулярных ЛС в дозе, эквивалентной 25 мг (2,5 мл) гиалуроната натрия один раз в неделю (В). Нецелесообразно назначать ЛС гиалуроновой кислоты при тяжелом ОА с выраженным сужением суставной щели у лиц старше 65 лет (В). Нельзя вводить это ЛС при наличии значительного внутрисуставного выпота. Нельзя вводить в полость сустава ГК одновременно с анестетиками и другими ЛС (В).

Травы. Экстракт коры ивы *per os* улучшает функцию суставов (С), для уменьшения кратковременной боли – аппликация крапивы (С).

Тестовое задание к главе 14

1. Постройте последовательность современной базисной терапии РА:
 - а) лефлуноמיד
 - б) тоцилизумаб
 - в) метотрексат
 - г) ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт)
 - д) комбинированная фармакотерапия
2. «Агрессивная» терапия БПВС назначается при РА:
 - а) при умеренной активности процесса
 - б) в дебюте заболевания
 - в) при тяжелой форме + активном РА
 - г) все верно
3. Рекомендации (ARA, 2008 г.) по лечению РА предусматривают. Что неверно?
 - а) БПВС и биологические средства следует принимать наряду с другими немедикаментозными и медикаментозными средствами (НПВС, ГКС) методами лечения
 - б) биологические ЛС рекомендуется принимать с самого начала заболевания
 - в) биологические ЛС назначают при отсутствии ответа на стандартную терапию БПВС
 - г) после монотерапии назначают комбинацию обычных БПВС
4. Приведенные биологические ЛС (1-4) блокируют определенный цитокин (а-г):
 - 1) инфликсимаб
 - 2) тоцилизумаб
 - 3) абатацепт
 - 4) рутиксимаб
 - а) блокада CD-20 рецепторов В-лимфоцитов
 - б) ингибитор синтеза и активности ФНО- α
 - в) антитело к рецепторам ИЛ-6
 - г) блокатор активности Т-лимфоцитов
5. Фармакологические эффекты ГКС. Выделите наиболее изученный:
 - а) снижают поступление лейкоцитов в зону воспаления за счет подавления экспрессии молекул адгезии эндотелиальных клеток и транскрипции генов противовоспалительных цитокинов
 - б) подавляют активность фосфолипазы A_2 за счет индукции синтеза липокортина
 - в) подавляют активность ЦОГ-2
 - г) стимулирует апоптоз Т- и В-лимфоцитов
6. У пациента ОА коленных суставов при наличии болевого синдрома, а также у лиц, не желающих принимать НПВС внутрь, при наличии показаний к их приему, рекомендуется назначать трансдермальные формы НПВС. Из приведенных ниже выделите ответы с высокой степенью доказательности (А, В):
 - а) срок применения не более 2 недель
 - б) срок применения более 2 недель
 - в) из изученных форм НПВС наименее эффективным оказался: диклофенак, нимесулид, ибупрофен, индометацин. Выберите это средство.
 - г) низкий уровень осложнений
7. Длительный прием НПВС повышает риск развития опасных осложнений со стороны ЖКТ. Выделите правильные ответы, позволяющие снизить риск развития этих осложнений:
 - а) прием НПВС не более 1 месяца
 - б) коксибы показаны пациентам с высоким риском развития ЖКТ осложнений
 - в) селективные ингибиторы ЦОГ-2 не имеют преимуществ по противовоспалительной активности перед другими НПВС, их назначают при умеренном риске развития ЖКТ осложнений
 - г) все верно
8. Факторы риска развития ЖКТ осложнений при приеме НПВС являются следующие (А):
 - а) возраст 65 лет и старше
 - б) наличие патологии ЖКТ в анамнезе
 - в) длительный прием больших доз ГКС
 - г) полиморбидность висцеральных органов
 - д) все верно
9. Распределите перечисленные ЛС по частоте использования по убывающей при ОА:
 - а) хондроитин сульфат, б) парацетамол, в) доксициклин, г) трамадол, д) глюкозамин сульфат.
10. Назовите перспективные методы лечения аутоиммунных заболеваний:
 - а) использование моноклональных антител
 - б) создание новых НПВС, лишенных опасных ПЭ
 - в) применение комбинаций ЛС биологической группы
 - г) все верно

Ответы на тестовые задания

Тестовое задание к главе 4

- 1.-б
- 2.-б
- 3.-г
- 4.-б
- 5.-а
- 6.-д
- 7.-а,б
- 8.-г
- 9.-г
- 10.-б

Тестовое задание к главе 6

- 1.-б
- 2.-б
- 3.-д
- 4.-а
- 5.-г
- 6.-г
- 7.-д
- 8.-д
- 9.-в
- 10.-в

Тестовое задание к главе 8

- 1.-г,а,б,в
- 2.-в
- 3.-е
- 4.-в
- 5.-в
- 6.-а,в
- 7.-б
- 8.-в
- 9.-в
- 10.-в

Тестовое задание к главе 10

- 1.-в
- 2.-а
- 3.- 1-в; 2-б; 3-а; 4-г; 5-д
- 4.-г
- 5.-д
- 6.-г
- 7.-в
- 8.-в
- 9.-б
- 10.-б

Тестовое задание к главе 5

- 1.-а
- 2.-в
- 3.-д
- 4.-а
- 5.-в
- 6.-г
- 7.-г
- 8.-б
- 9.-а
- 10.-г

Тестовое задание к главе 7

- 1.-в
- 2.-а
- 3.-а
- 4.-в
- 5.-а,в
- 6.-в
- 7.-в
- 8.-а
- 9.-в
- 10.-г

Тестовое задание к главе 9

- 1.-г
- 2.-д
- 3.-в,г,а,б
- 4.-д
- 5.- серетид=в+г; симбикорт=а+д;
флутиформ=в+д; форст=б+д
- 6.-г
- 7.-г
- 8.-г
- 9.-г
- 10.-а

Тестовое задание к главе 11

- 1.-г
- 2.-в
- 3.-г
- 4.-б
- 5.-в
- 6.-д
- 7.-д
- 8.-е
- 9.-б
- 10.-а

Тестовое задание к главе 12

- 1.-д
- 2.-г
- 3.-а
- 4.-г
- 5.-а
- 6.-б
- 7.-б
- 8.-б
- 9.-г
- 10.-д

Тестовое задание к главе 14

- 1.- в; а; г; б; д
- 2.-б
- 3.-б
- 4.- 1-б; 2-в; 3-г; 4-а
- 5.-б
- 6.- а; в-индометацин
- 7.-г
- 8.-д
- 9.- б; д; а; г; в
- 10.-г

Тестовое задание к главе 13

- 1.- 1-а; 2-в; 3-г; 4-б
- 2.-б
- 3.-а
- 4.-г
- 5.-б
- 6.-г
- 7.- 1-в; 2-г; 3-б; 4-а
- 8.-б
- 9.-б
- 10.-в

Протокол

обоснования выбора и режима дозирования основных лекарственных средств
при патологии внутренних органов студентами VI курса лечебного факультета
(субординаторы терапевты, субординаторы педиатры)

I. Ф.И.О. пациента

Возраст, пол, № истории болезни

Дата курации с _____ по _____

Лекарственный анамнез: переносимость, эффективность

Клинический диагноз:

основной (перечислить критерии диагностики у курируемого пациента)
осложнения

сопутствующий

II. Клинико-фармакологическая характеристика назначенных основных ЛС

ЛС	%	Связь с белками плазмы	T ₅₀	Действие		Приблизительная длительность фармакотерапии
				начало действия	максимальный эффект	

Групповая принадлежность ЛС	Механизм действия	Обратимые признаки болезни для контроля за эффективностью терапии
-----------------------------	-------------------	---

III. Режим дозирования лекарственных средств, разовые и суточные дозы, пути введения и кратность

IV. Клинико-лабораторные критерии эффективности назначенного ЛС

Название ЛС	Методы контроля конкретного пациента за эффективностью
-------------	--

V. Клинико-лабораторные критерии безопасности фармакотерапии

Название ЛС	Нежелательные эффекты	Критерии контроля безопасности
-------------	-----------------------	--------------------------------

VI. Возможные взаимодействия назначенных ЛС:

«+» - синергизм

«х» - антагонист

«±» - индифферентное взаимодействие

VII. Заключение об эффективности и безопасности фармакотерапии за период курации пациента. Оценить стоимость фармакотерапии.

Список лекарственных средств для выписывания рецептов

Целью данного списка является отработка умений студентами выписывать рецепты при наиболее распространенных заболеваниях в практике участкового врача. В списке приводятся наиболее экономичные (в основном отечественные ЛС), а также более дорогие, вплоть до брендовых названий лекарственных средств, поступающих в Республику Беларусь. Рецепты на оригинальные ЛС выписываются на патентованном названии. Рецепты выписываются в тетрадь с соблюдением всех требований, которые предъявляются на данном этапе.

1. Азитромицин	34. Кордиамин	67. Пентоксифиллин
2. Амлодипин	35. Каптоприл	68. Римантадин
3. Амоксициллин	36. Колдрекс	69. Серетид
4. Амиодарон	37. Кларитромицин	70. Симбикорт
5. Анальгин	38. Кеторолак	71. Сальбутамол
6. Аторвастатин	39. Кломипрамин	72. Спирамицин
7. Амброксол	40. Клопидогрел	73. Сульфасалазин
8. Ацикловир	41. Левотироксин натрия	74. Смекта
9. Беротек	42. Лефлуномид	75. Теотард
10. Бронхолитин	43. Лозартан	76. Терафлю
11. Бисакодил	44. Линкомицин	77. Тетрациклин
12. Верапамил	45. Левофлоксацин	78. Триметазидин М
13. Винпоцетин	46. Лоратадин	79. Урсодезоксихолевая кислота
14. Глауцин	47. Лизиноприл	80. Фликсоназе
15. Гидрохлортиазид	48. Метопролол	81. Эреспал
16. Глибенкламид (манинил)	49. Метморфин	82. Фуросемид
17. Глимепирид (амарил)	50. Метотрексат	83. 83. Фервекс
18. Гликевидон (глюренорм)	51. Мидекамицин	84. Целекоксиб (целебрекс)
19. Диован	52. Напроксен	85. Ципрофлоксацин
20. Диклофенак	53. Нимесулид	86. Цефазолин
21. Дротаверин	54. Нитроглицерин	87. Цефалексин
22. Дигоксин	55. Ницерголин	88. Эуфиллин
23. Дипиридамол	56. Никотин	89. Эссенциале
24. Доксизиклин	57. Норфлоксацин	90. Эспумизан
25. Домперидон	58. Нистатин	91. Кавинтон
26. Зафирлукаст	59. Оксациллин	92. Бисопролол (конкор)
27. Золпидем	60. Омепразол	93. Кораксан
28. Ибупрофен	61. Панангин	94. Катадолон
29. Индапафон	62. Парацетамол	95. Арифон
30. Иpratропия бромид	63. Пирацетам	96. Эналаприл (энап)
31. Калия хлорид	64. Преднизолон	97. Нормодипин
32. Корвалол	65. Пиколокс	98. Аэртал
33. Ко-тримоксазол	66. Периндоприл	99. Метопролол (эгилок)
		100. Нифедипин

Перечень рекомендуемой литературы

1. Авдеев, С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах / С.Н. Авдеев. – М.: Атмосфера, 2005. – 47 с.
2. Катпунг, Б.Г. Базисная и клиническая фармакология / Б.Г. Катпунг; пер. с англ. под ред. Э.Э. Звартау. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2007/2008. – 648 с.
3. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М.: Гэотар – Медиа, 2009. – 976 с.
4. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар – Медиа, 2004, 2008. – 1056 с.
5. Лоуренс, Д.Р. Клиническая фармакология: в двух томах / Д.Р. Лоуренс, П.Н. Бенитт; пер. с англ. – М.: Медицина, 2002. – 478 с.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.
7. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2010. – 1216 с.
8. Нил, Майкл Дж. Наглядная фармакология: учеб. пособие для вузов / Майкл Дж. Нил; пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. – М.: Гэотар-Медиа, 2011. – 104 с.
9. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
10. Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. – М.: Астра Фарм Сервис, 2001-2010. – 1536 с.
11. Энциклопедия лекарств. / Гл. ред. Г.Л. Вышковский – М.: ООО «РЛС» - 2005-2010. – 1440 с.

Учебное издание

Конорева Марат Русланович
Гурий Николай Григорьевич
Курлюк Олег Валерьевич
Дорожкина Ольга Петровна

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(под ред. М.Р. Конорева)

Пособие

Редактор К.М. Конорева
Технический редактор И.А. Борисов

Библиотека ВГМУ



Подписано в печать 2.05.12 г. Формат бумаги 60х84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография Усл. печ. л. 136 Тираж 450 Заказ № 386

Издатель и полиграфическое исполнение
УО «Витебский государственный медицинский университет»
ЛИ №02330/0549444 от 08.04.09 г.
Пр-т Фрунзе, 27, 210602. г. Витебск